UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD — LYON (I)

U.E.R. MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

ANNÉE 1976 - N° 409

SYNDROME DE STEELE-RICHARDSON et OLSZEWSKI

Données oculographiques et polygraphiques; test au probénécide

A propos de 10 observations dont 3 anatomo-cliniques

THÈSE

présentée
A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON
et soutenue publiquement le 21 octobre 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

LAURENT Bernard
né le 17 Février 1948
à VERSAILLES (78)

Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69008 LYON - Tél. (78) 74-40-37

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD — LYON (I)

U.E.R. MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

ANNÉE 1976 - N°

SYNDROME DE STEELE-RICHARDSON et OLSZEWSKI

Données oculographiques et polygraphiques; test au probénécide

A propos de 10 observations dont 3 anatomo-cliniques

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

et soutenue publiquement le 21 octobre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

LAURENT Bernard

né le 17 Février 1948

à VERSAILLES (78)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : M. PONCET

Troisième Vice-Président : M. BONNET

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur : M. le Docteur B. SALLE (M.C.A.)
ALEXIS-CARREL : Directeur : M. le Professeur C. GIROD
SUD-OUEST : Directeur : M. le Professeur J. ROBERT
LYON-NORD : Directeur : M. le Professeur J.P. GARIN
Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. le Professeur J.C. CZYBA

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : M. le Docteur A. MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : M. le Professeur L. ODDOUX

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :
Président du Conseil d'U.E.R. : M. le Professeur R. GUILLET
Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : M. le Professeur H. BUCHWALTER

PHYSIQUE : Directeur : M. le Professeur R. UZAN

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : M. le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : M. le Professeur BRUN J.

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : M. R. FONTANGES (M.C.A.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur M. le Professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : M. J. GALLET (Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : Directeur : M. le Professeur J.H. BIGAY

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. le Professeur A. SARAZIN

MECANIQUE : Directeur : M. le Professeur J. MATHIEU

EXAMINATEURS DE LA THESE :

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur B. SCHOTT

PRESIDENT D'HONNEUR : Monsieur le Professeur P. GIRARD

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur M. DEVIC
Monsieur le Professeur M. TOMMASI
Monsieur le Professeur A. GARDE
Monsieur le Professeur J. CAMBIER

A MES PARENTS,

en témoignage de mon affection.

A MES ONCLES, les Docteurs Henry DEVAUX et Marc HERRY

A JEAN-PIERRE

A MARIE-ANNICK et JEHAN

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

AU PROFESSEUR Paul GIRARD

Il nous fait l'honneur de juger ce travail.
Qu'il y trouve une marque de profond respect pour l'Homme et le Scientifique.

Nous avons été très séduit par la triple approche psychiatrique, neurologique et neuropathologique, qu'il a réalisée et dont nous voudrions nous inspirer.

Un semestre d'interne dans son service psychiatrique nous a fait découvrir à côté d'une intelligence subjugante, une étonnante sensibilité vis à vis du malade et disponibilité à notre égard.

Au delà des formules, dont il est avare, nous tenons à le remercier profondément pour cette formation humaine et scientifique.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Bernard SCHOTT

Il a bien voulu nous confier la réalisation de cette thèse à travers laquelle nous aimerions lui manifester reconnaissance et admiration.

Le semestre d'externe possé dans son service a déterminé notre orientation neurologique. L'enthousiasme de sa recherche clinique, l'ouverture qu'il s'impose sur les disciplines paracliniques, la curiosité intellectuelle qu'il suscite, ont profondément marqué notre formation.

Autant que la valeur scientifique, nous admirons l'intelligence et la qualité des relations humaines qu'il induit dans son service, et que nous sommes heureux de pouvoir partager.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY.

Monsieur le Professeur Alexandre GARDE.

Un semestre passé à l'Antiquaille nous a appris, parfois à nos dépens, l'exigence et la richesse de l'examen clinique. La curiosité et la rigueur manifestées dans ses conduites thérapeutiques démentent formellement la passivité parfois reprochée à notre spécialité.

Nous lui sommes très reconnaissant de nous avoir fait réaliser l'intérêt profond de cette attitude résolument pragmatique, d'autant que doublée chez lui d'une intuition diagnostique légendaire qui en accentue le charme.

Nous le remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Michel DEVIC

Six mois passés dans son service nous ont fait découvrir la séduction de sa vive intelligence comme l'exigence et la qualité de son activité médicale.

Il a manifesté à notre égard, comme vis à vis de tous ses collaborateurs, délicatesse et courtoisie.

Nous l'assurons de notre respectueuse gratitude et le remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.

Monsieur le Professeur Michel TOMMASI

Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer notre reconnaissance à travers ce travail réalisé avec la collaboration de toute son équipe. L'accueil qu'il nous a réservé depuis quatre ans fut toujours empreint de spontanéité et de chaleur.

Nous admirons particulièrement la rigueur et l'étendue des connaissances scientifiques qu'il communique avec modestie et prudence.

Les travaux réalisés à ses côtés furent facilités par la sécurité de son jugement et la justesse de ses critiques.

Nous souhaitons pouvoir continuer à travailler dans son laboratoire.

Au Professeur Jean CAMBIER

Après nous avoir accueilli au cours d'un semestre parisien exceptionnel, il nous fait l'honneur de juger ce travail concernant une maladie qu'il fut le premier en France à parfaitement étudier.

Nous avons été enthousiasmé par la rapidité et la densité de son raisonnement autant que par l'étendue de ses connaissances scientifiques.

Ce savoir est proposé sans aucune ostentation et c'est un plaisir de l'esprit que d'en découvrir la profondeur à travers des réflexions concises et des commentaires lapidaires souvent teintés d'humour.

La courtoisie des relations qui s'établissent dans son service nous ont permis une intégration facile et agréable.

A travers cette dédicace, nous voudrions lui exprimer, ainsi qu'à ses collaborateurs, toute notre gratitude et notre respect.

AUX MAITRES QUI ONT GUIDE MA FORMATION NEUROLOGIQUE

Monsieur le Professeur Agrégé Gilbert AIMARD

L'aide qu'il nous a prodiguée ne s'est pas limitée à la durée d'un semestre d'internat. Il encourage et facilite depuis trois ans notre progression. Nous lui sommes très reconnaissant de nous avoir fait participer à plusieurs travaux cliniques qu'il a su guider en dosant très justement le conseil et la suggestion.

Nous admirons le brio de l'esprit, la clairvoyance de sa conception de la neurologie et de la psychiatrie et souhaitons bénéficier encore de son contact.

Monsieur le Professeur Agrégé Marc TRILLET

La précision de son examen clinique et la qualité de son enseignement nous ont beaucoup appris. Nous sommes particulièrement sensible à la subtilité de son intelligence et de son humour et sommes heureux de collaborer avec lui.

Monsieur le Professeur Agrégé Jean DUQUESNEL

Nous conservons un excellent souvenir de notre séjour en neuroradiologie. Nous admirons l'étendue des compétences techniques et scientifiques, enrichies d'un véritable génie inventif. La gentillesse et parfois le pittoresque de son caractère créent un attachement unanime de ses internes.

Au Docteur Daniel MICHEL

Nous le remercions de l'idée de ce sujet, mais bien plus encore de la qualité de l'enseignement et des conseils qu'il nous a prodigués, déterminants dans notre choix de spécialité.

Aux Docteurs Nicolas KOPP et Jean PIALAT

ainsi qu'à tout le laboratoire de Neuropathologie.

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUE A CE TRAVAIL :

Au Docteur Henri CARRIER, qui a effectué l'étude en microscopie électronique et nous a conseillé avec gentillesse et efficacité.

Au Docteur MOURET qui, dans le laboratoire du Professeur JOUVET a réalisé les enregistrements du sommeil.

A Bernard RENAUD qui a mis au point et pratiqué le test au Probenecide chez nos malades.

Au Docteur Marie-Thérèse PERENIN, qui a étudié dans le laboratoire du Pr. JEANNEROD, d'un point de vue oculographique les malades et nous a utilement aidé dans la compréhension des troubles oculaires.

A TOUS MES CAMARADES D'INTERNAT.

INTRODUCTION

En 1951, J.A. CHAVANY et Coll. (24) décrivaient un nouveau "syndrome de rigidité extrapyramidale d'installation progressive chez un homme de 59 ans sans antécédent net d'encéphalite, qui présentait les particularités suivantes : répartition nettement prédominante sur les muscles axiaux ; concomitance de troubles oculaires très spéciaux avec rétraction spasmodique des paupières supérieures et syndrome de Parinaud, moins marqué semble-t-il pour les mouvements automatico-réflexes que pour les mouvements volontaires ; l'adjonction de paralysies de fonction touchant les muscles du pharynx et ceux du larynx;la présence, enfin, d'un syndrome pyramidal discret. Les troubles étaient rebelles à tous les anti-parkinsoniens usuels. La vérification anatomique mettait en évidence une dégénérescence diffuse et étendue à toute la partie caudale de la substance noire, aux formations pigmentaires du tronc cérébral et à la substance innominée, sans processus inflammatoire visible. La présence de lésions neuro-fibrillaires d'ALZHEIMER et d'inclusions argentaffines, constituait, avec la localisation du processus, un deuxième argument pour rapprocher la nouvelle entité décrite du PARKINSON post-encéphalitique...".

Toutefois, c'est sous le terme de "paralysie supra-nucléaire progressive" que trois auteurs canadiens, J.C. RICHARDSON, J. STEELE et J. OLSZEWSKI (120), en 1963, devaient attacher leurs noms à l'entité anatomo-clinique nouvelle individualisée chez 8 malades, mais correspondant en fait au cas clinique de CHAVANY, ainsi qu'à un certain nombre d'observations publiées antérieurement dans la littérature.

Depuis 1963, de nombreux travaux ont été consacrés à ce syndrome confondu antérieurement avec le PARKINSON dégénératif ou post-encéphalitique : un tableau résume ces différentes publications concernant 179 observations répertoriées jusqu'en 1975. Les principales séries ont été rapportées par STEELE (137) qui dénombre 73 cas entre 1951 et 1972, PFAFFENBACH D.D. et coll. (110) qui ont étudié 44 malades de la MAYO-CLINIQUE, CRAUS A. (36) qui, en 1974 reprend 84 observations de la littérature à propos d'un cas personnel,

enfin P. COUET (34) qui analyse 10 malades du service du Pr CAMBIER dont 3 ont été plus spécialement étudiés sur le plan du sommeil.

Les données cliniques et anatomo-pathologiques de l'affection sont donc bien connues et nous ne ferons que les rappeler. Les apports plus récents des enregistrements oculaires, de l'étude polygraphique du sommeil, de l'analyse des neuro-médiateurs cérébraux par le test au PROBENECIDE et les données nouvelles du microscope électronique nous paraissent justifier cette contribution à l'étude de la paralysie supra-nucléaire progressive à partir de l'analyse de 10 observations, dont 3 anatomo-cliniques. Après un rappel volontairement succinct des signes cliniques, de l'évolution, et du traitement, nous étudierons spécialement les troubles oculaires et les hypothèses pathogéniques qu'ils suscitent, les modifications de vigilance et du sommeil, le test au PROBENECIDE, enfin, les données neuropathologiques et spécialement l'étude en microscopie électronique qui a pu être réalisée chez deux malades.

---oOo---

ANNEE	A U T E U R S	CLINIQUES		ANATOMO-CLINIQUES	
		H	F	H	F
1904-5	Posey-Spiller	1			
1909	Janischewsky		1		
1926	Alajouanine, Delafontaine et Lacan	1			
1927	Crouzon, Alajouanine et De Sèze	1			
1928	Alajouanine, Schiff et Montassut	1			
1929	Cornil et Kissel		1		
1932	Français et Vernotte	1			
1936	Ford et Walsh	1			
1951	Chavany, Van Bogaert et Godlewski			1	
1958	Verhaart			1	
1961	Brusa				1
1961-2	Neumann			1	1
1964-72	Steele, Richardson et Olszewski			9	
1965	Støier	1			
1965	Jequier et De Crousaz	2	1		
1965	Barbeau		1		
1966	Messert et Van Nuis	3			
1966	Anastasopoulos, Routsonis et Constas	2			
1967	Anastasopoulos, Routsonis et Constas	4	1		
1967	Anastasopoulos, Constas et Fiamoules	1			
1967	Ismaelides, Partsapullides et Cadzes		1		
1967	Brusa, Bugiani et Priori				1
1967	Kissel, Cordier et Picard	1			
1967-74	Kissel, Schmitt, Barrucand et Picard			1	
1967	Weinmann			1	
1967	Chateau, Groslambert et Perret	1			
1967	Szulc-Kuberska		1		
1968	Anastasopoulos, Routsonis, Cokkine et Constas		1		
1968	David, Mackey et Smith	1	3	1	1

.../...

ANNEE	A U T E U R S	CLINIQUES H	CLINIQUES F	ANATOMO-CLINIQUES H	ANATOMO-CLINIQUES F
1968	Ferri, Parma, Passeri et Zampollo	1			
1968	Jandolo et Paollela	1			
1968	Pollingher	1			
1969	Anzil			un cas	
1969	Behrman, Carroll, Janota et Matthews			1	3
1969	Blumenthal et Miller				1
1969	Cambier, Escourolle, Masson et Lechevalier			1	
1969	Rizzuto et Vio			1	
1970	Constantinidis, Tissot et De Ajuriaguerra			1	
1970	Dehaene et Bogaerts	1			
1970	Mendell et Chase	1			
1970	Scott	1			
1970	Newman, Gay, Stroud et Brooks	2	1		
1970	Samaras	1	1		
1971	Dix, Harrison, et Lewis	3	4	1	1
1971	Jellinger				2
1972	Mrozek et coll.	un cas			
1972	Pfaffenbach DD et coll.	22	20	2	
1970-72	Steele			2	
1973	Tellez-Nagel et Wisniewski			1 (M.E.)	
1973	Goldensohn				
1974	Craus	1		1	
1974	Albert-Feldman	3	2		
1974	Rouzaud-Degiovanni			1	
1974	Roy-Datta-Hirano			1 (M.E.)	
1974	Kuri Hara, Landau				1
1974	Powell-London-Lampert				2 (M.E.)

.../...

ANNEE	A U T E U R S	CLINIQUES		ANATOMO-CLINIQUES	
		H	F	H	F
1974	Moray-Aron Rosa et coll.	3	3	1	
1975	Ishino-Ikeda			2	
1975	Mastaglia et Grainger	1	2		1
1975	Couet (Thèse service Cambier)	4	5	1	

TOTAL soit 179 observations dont 48 anatomocliniques et 4 études en M.E.

N.B. : H : hommes
F : femmes
M.E. : microscopie électronique

C H A P I T R E I

LES OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 : Mme DEG... Suzane - 66 ans.
Service Pr. GIRARD - Pr. SCHOTT - Obs. 74 084 20.

Cette malade, âgée de 66 ans, est hospitalisée pour la 1ère fois dans le Service du Pr. GIRARD et du Pr. SCHOTT en avril 71 pour des troubles de l'équilibre importants accompagnés de modification du comportement confinant à un apragmatisme total.

L'interrogatoire ne révèle chez elle aucun antécédent héréditaire ou collatéral particulier, mais cette malade est soignée pour des problèmes névrotiques à type de dépressions successives depuis 20 ans.

La sémiologie fonctionnelle qui l'amène à consulter est constituée depuis 2 ans par des troubles de l'équilibre apparus insidieusement avec de nombreuses chutes attestées par de multiples ecchymoses et entorses, au point que la malade ne se lève plus.

L'examen objective une hypertonie de fond de type extra-pyramidal à prédominance axiale touchant également les membres. Les réflexes sont vifs avec signe de Babinski à Gauche ; il n'y a pas de déficit moteur, mais il existe des mouvements anormaux très particuliers de l'hémi-corps G d'allure athétosique avec des spasmes intermittents au cours desquels le bras et la jambe G. sont portés lentement en élévation avec extension du gros orteil, écartement des doigts de la main en hyper-extension ; ces mouvements athétosiques ne s'accompagnent d'aucune atteinte sensitive superficielle ou profonde.

Il faut également signaler chez cette malade, un ralentissement idéique avec une réduction du langage et de toute activité intellectuelle.

Les examens para-cliniques n'orientent pas le diagnostic : le L.C.R. est normal du point de vue cytochimique, l'E.E.G. et l'écho-encéphalogramme ne montrent pas d'anomalie. Le bilan ophtalmologique est également normal : champ visuel, F.O., acuité visuelle ; la motricité oculaire dans tous les plans qu'elle soit volontaire, automatico-réflexe, est conservée,

bien que la malade se plaigne d'avoir des difficultés pour fixer un objet rapproché : en effet, on note une absence de convergence. Les pupilles sont égales et réagissent normalement à la lumière. Enfin, le réflexe cornéen est présent des deux côtés.

Il existe une anomalie des réponses lors de l'épreuve de BARANY où l'on n'observe pas de nystagmus des deux côtés. L'E.N.G. confirme l'analyse du BARANY.

L'artériographie carotidienne D., justifiée par les mouvements anormaux de l'hémi-corps G., est normale et la pneumo-encéphalographie gazeuse ne montre qu'une dilatation ventriculaire modérée et une atrophie corticale insulaire symétrique.

La malade sort du service en avril 71 avec un traitement vaso-dilatateur banal. Elle est revue ensuite à plusieurs consultations en août 71, mars 72 ; l'état neurologique est inchangé avec peu de modifications des mouvements athétosiques qui tendent spontanément à s'atténuer, alors que le déficit intellectuel s'accroît.

Elle est réhospitalisée en octobre 74 dans un tableau grabataire avec une aggravation considérable depuis la précédente consultation des troubles de vigilance, des troubles akinéto-hypertoniques. La malade est constamment somnolente puisqu'elle s'endort plusieurs fois au cours de l'examen mais on la réveille relativement facilement. Il existe une akinéto-hypertonie majeure sans aucun mouvement spontané si ce n'est quelques mouvements athétosiques résiduels d'extension des doigts G. avec élévation du membre supérieur G. Spontanément mutique elle répond néanmoins aux sollicitations verbales et peut alors prononcer des monosyllabes inintelligibles. On arrive à lui faire écrire son prénom. La marche est très difficile et la malade ne peut faire que quelques pas si elle est soutenue. L'hypertonie est majeure, de type "tuyau de plomb" aux M.I. et prédomine sur les extenseurs ; il existe un maintien de posture caricatural quelque soit le déplacement que l'on impose au segment de membre. Il n'y a pas de déficit moteur évident - les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et diffusés sans signe de Babinski. On note un grasping au niveau de la main D. tout à fait net ; le palmo-mentonnier est trouvé du côté G., le réflexe naso-palpébral est inépuisable

et l'orbiculaire des lèvres exagéré ; enfin, le réflexe nauséeux est vif ; la déglutition s'effectue normalement ; il existe une incontinence sphinctérienne totale. On note une hyporéactivité à la douleur au niveau des M.S. qui contraste avec une bonne réactivité au niveau des M.I. On ne réveille pas la malade par des stimulations nociceptives alors qu'elle est facilement éveillée dès qu'on lui parle. Il n'y a pas de trouble du sommeil nocturne en dehors de l'importance de l'hypersomnie diurne. Malheureusement aucun enregistrement polygraphique n'a été réalisé. Sur le plan oculaire, à la différence de ce qui avait été noté lors de la 1ère hospitalisation en 1971, il existe une ophtalmoplégie complète du regard volontaire vers le bas (la malade ne peut regarder la feuille de papier où elle écrit et ceci est particulièrement net quand on la fait asseoir), par contre, l'exploration dans le champ latéral est correcte ; les mouvements de poursuite et de fixation horizontaux sont normaux avec même une tendance à l'aimantation du regard. Enfin, la conservation des mouvements automatiques et réflexes de verticalité contraste avec l'abolition de verticalité volontaire et automatique : il y a même une exagération des mouvements de compensation des yeux lors du passage de la position allongée à la position assise avec phénomène des "yeux de poupée". Le photomoteur et le réflexe consensuel sont trouvés.

Ce tableau qui associe des troubles de conscience importants, un syndrome extra-pyramidal, et des perturbations du regard vertical volontaire respectant les mouvements réflexes ainsi que tous les mouvements horizontaux, évoque le syndrome de Steele-Richardson.

L'examen para-clinique : la P.L. du 25/10/74 a été réalisée pour le dosage de l'acide homovanillique (H.V.A. dans le L.C.R.) celui-ci est normal du point de vue cytochimique avec une protéinorachie à 0,25 ; l'H.V.A. est à 16 microgrammes/ml alors que le 5 H.I.A.A. est à 26 microgrammes/ml. Il n'a pas été réalisé de test au PROBENECIDE. Cet examen montre donc une diminution du taux basal d'H.V.A. alors que le taux de 5 H.I.A.A. est sensiblement normal.

L'E.E.G. du 10 octobre 74 objective un tracé très ralenti avec une composante théta en temporale G. intermittente. Il n'est noté aucune réponse à la S.L.I.

La malade décède peu de temps après son entrée dans le Service le 29 octobre 74.

EN RESUME : Femme de 66 ans qui consulte en 71 pour d'importants troubles de l'équilibre. L'examen met en évidence une hypertonie extra-pyramidale surtout axiale avec des mouvements athétosiques de l'hémicorps G. Elle est réhospitalisée 3 ans après la 1ère hospitalisation dans un tableau voisin du mutisme akinétique, avec d'importants troubles de vigilance; c'est lors de cette 2ème hospitalisation que sont observés des signes oculaires caractéristiques avec une ophtalmoplégie des mouvements verticaux, automatico-volontaires qui fait porter le diagnostic de STEELE-RICHARDSON. L'H.V.A. du L.C.R. est bas (taux basal), alors que le 5 H.I.A.A. est normal, le test a été réalisé très peu de temps avant le décès.

EXAMEN NEUROPATHOLOGIQUE

(Laboratoire P. TOMMASI n° L. 14 248)

L'examen anatomique et macroscopique ne révèle pas de lésion viscérale particulière, mises à part des adhérences pleurales bilatérales.

Examen macroscopique de l'encéphale : il n'y a pas d'oedème évident, mais un discret engagement temporal bilatéral, sans engagement amygdalien. La moëlle est d'aspect normal macroscopiquement. Le polygone de WILLIS est normalement monté sans athérome. Des prélèvements sont réalisés quelques heures après la mort pour la microscopie électronique, au niveau des noyaux gris centraux, du corps de Luys, du noyau rouge, de la calotte mésencéphalique, du locus niger, du tectum et du tegmentum protubérantiel, enfin, au niveau des noyaux dentelés cérébelleux et de l'olive bulbaire.

L'examen macroscopique sur cerveau fixé dans le formol ne montre pas d'anomalie sur les coupes vertico-frontales. On note seulement une décoloration relative du locus niger dans sa partie supérieure, et un aspect "blanc laiteux" de la corne d'Ammon. Les coupes du tronc cérébral sont également normales, avec un petit noyau dentelé, de teinte légèrement ocrée. La moëlle épinière paraît présenter une modification des cornes antérieures, surtout nette au niveau de la région lombo-sacrée. Des prélèvements sont

réalisés pour l'histologie classique au niveau de l'hémisphère G., l'hémisphère D. ayant été utilisé pour la microscopie électronique.

Les lésions histologiques : l'étude histologique a porté sur de nombreux fragments de l'encéphale et de la moëlle inclus en paraffine, colorés par hémalun-phloxyne-safran, hématoxyline phosphotungstique de MALLORY, imprégnation argentique de GLEES.

Les coupes du cortex frontal et temporal ne montrent que très peu d'anomalies, en dehors d'une scléro-hyalinose vasculaire assez nette et diffuse, et de petites surcharges lipofusciniques dans quelques neurones, probablement en rapport avec l'âge du sujet, mais il n'y a pas de dépopulation neuronale ni plaque sénile. L'hippocampe et le noyau amygdalien sont également normaux, mis à part quelques neurones "anoxiques" de la corne d'Ammon. Les noyaux hypothalamiques sont normaux.

Au niveau des noyaux gris, les lésions sont discrètes, avec un certain degré d'élargissement des espaces péri-vasculaires, surtout net dans la partie inférieure du putamen et du claustrum ; il n'existe pas d'altération neuronale visible. Au niveau du noyau caudé, la population neuronale semble normale ; par contre, le pallidum (surtout dans son segment interne) révèle des lésions de gliose avec raréfaction neuronale et nombreux aspects de dégénérescence neuronale (dégénérescence neuro-fibrillaire et chromatolyse).

Le thalamus, à la différence du pallidum, montre très peu de lésions : il existe, au niveau du noyau latéral un certain degré de déperdition neuronale avec quelques aspects dégénératifs ; la gliose est peu significative. Il semble que les noyaux médian et antéro-ventral soient moins touchés que le noyau latéral. Le corps genouillé externe a un aspect un peu spongioïde probablement artéfactiel. Les lésions sont très nettes au niveau du corps de Luys (photo n° 1 p.95). On observe de nombreuses lésions neuronales en particulier de dégénérescence neuro-fibrillaires (D.N.F.) "en boule", "en flamme", une raréfaction neuronale certaine quoique modérée, une gliose astrocytaire très nette ; l'ensemble du corps de Luys a un aspect spongieux

Dans le noyau rouge existe une certaine prolifération capillaire ; les lésions sont moins importantes que dans le corps de Luys, mais on y observe également des aspects de dégénérescence neuro-fibrillaire et une gliose

astrocytaire assez nette. Les zones H1 et H2 de FOREL sont normales.

Pédoncule : au niveau du locus niger existent des aspects de dégénérescence neuronale, de D.N.F. assez fréquentes, souvent responsables d'un refoulement périphérique de la pigmentation dans le neurone. La gliose est modérée ainsi que la dépigmentation avec des dépôts de pigments extracellulaires libres.

La région tectale est très pathologique, avec une importante gliose, des aspects de dégénérescence neuronale, en particulier de D.N.F. Il faut signaler également la présence de nombreux corps amylacés. Les lésions de gliose concernent toute l'aire prétectale, la commissure blanche postérieure, les tubercules quadrijumeaux antérieurs et postérieurs, et également la substance périaqueducale.

Il existe également d'importantes lésions au niveau du raphé mésencéphalique avec nombreux aspects de dégénérescence neuronale : disparition neuronale simple, "sclérose" neuronale, dégénérescence neuro-fibrillaire d'ALZHEIMER, dégénérescence granulo-vacuolaire gonflement neuronal et enfin, aspect de chromatolyse centrale.

Au niveau de la protubérance sur une coupe haute par le noyau moteur du V, le locus coeruleus dans son plein développement ne révèle que très peu de lésions, simplement un ou deux aspects de D.N.F. Le noyau du V ne montre pas d'anomalie, ainsi que la bandelette longitudinale postérieure. Les lésions de la calotte sont limitées au raphé, avec d'importantes altérations neuronales à ce niveau (figure n° 2, p.95), chromatolyse, sclérose, et quelques aspects de D.N.F. Les autres structures de la calotte sont normales (pédoncule cérébelleux supérieur, lemniscus médian, faisceau spino-thalamique, noyaux réticulo-tegmentaux). Au niveau des noyaux du pont, on observe quelques aspects de dégénérescence neuro-fibrillaire, de densification neuronale et quelques inclusions argentaffines intra-neuronales. Il n'y a pas de démyélinisation des grands faisceaux blancs, en particulier des faisceaux rubro et tecto-spinaux.

Dans le bulbe, l'aspect histologique est sensiblement normal : en particulier, l'olive bulbaire ne présente pas de déperdition neuronale ni de gliose hilaire. On y retrouve beaucoup de corps amylacés. La substance blanche

ne montre pas d'anomalie, les noyaux du plancher du IVe ventricule (en particulier noyau du X, noyau du XII) sont normaux mise à part une discrète surcharge lipofuscinique.

Quatre coupes de moëlle ont été examinées au niveau cervico-dorsal et lombo-sacré : l'aspect est sensiblement normal, mise à part une discrète raréfaction neuronale de la corne antérieure, en particulier au niveau de la moëlle dorsale.

L'étude en microscopie électronique (Dr. CARRIER n° 3026) a été réalisée au niveau des structures les plus touchées par la maladie (pallidum, noyau rouge, calotte, tegmentum mésencéphalique, locus niger, olive bulbaire). Les aspects de dégénérescence neuronale sont retrouvés : en particulier la dégénérescence neuro-fibrillaire qui apparaît constituée de filaments rectilignes de largeur constante, d'un diamètre d'environ 150 Angströms (photo n° 6 p.97). Les fibrilles de la D.N.F. sont souvent en situation péri-nucléaire ; les neurones dans lesquels sont observés des aspects de dégénérescence neurofibrillaire, présentent souvent des lésions du reste du cytoplasme et des dépôts intra-cytoplasmiques de lipofuscine. Parfois dans le même prolongement neuronal sont notés une dégénérescence neurofibrillaire et granulo-vacuolaire (photo n° 13 p.99). Les fibrilles de la D.N.F. ont une région centrale légèrement plus perméable aux électrons que les bords ; elles sont stables après la mort et la fixation par le formaldéhyde Entre elles, on observe fréquemment des granules de lipofuscine et des particules de 750 Å de diamètre, plus denses aux électrons ainsi que des neurotubules rectilignes de 240 Å qui ne peuvent être confondus avec les fibrilles de D.N.F.

On observe également d'autres types de lésions neuronales en particulier la dégénérescence granulo-vacuolaire avec des vacuoles, constituées de matériel granulaire sans aucun composant fibrillaire, et cerclées d'une fine membrane. Dans le centre de la vacuole se trouve une particule argyrophile de 0,5 µ à 1,5 µ de diamètre, morphologiquement voisine des lysosomes.

Les neurones des régions touchées principalement dans l'affection sont riches en granulations de Lipofuscine intra-lysosomiale.

La gliose fibrillaire est nette dans ces mêmes régions, différente en microscopie électronique de la D.N.F. (photo n° 16 p.101).

De nombreux corps amylacés sont observés dans le cytoplasme des neurones (photos n° 14 - 15 p. 101). Les lésions les plus importantes se situent, comme en microscopie optique, au niveau du corps de Luys, du locus niger; à côté des aspects de dégénérescence neuronale décrits plus haut, la microscopie électronique retrouve la présence d'amas de mélanine libre.

Donc, la vérification anatomique confirme le diagnostic de syndrome de STEELE-RICHARDSON, par la nature du processus lésionnel et par sa localisation particulière sous thalamique.

OBSERVATION N° 2 : Mr LOR... Marcel -
Service du Pr GIRARD - Pr. SCHOTT - Obs. 72 05 020

Ce malade est hospitalisé dans le Service du Pr. GIRARD à l'âge de 57 ans.

On ne note dans ses antécédents personnels que deux épisodes dépressifs sévères en 1968 et en 1971 avec tentative d'autolyse ; rien de particulier n'est à signaler dans ses antécédents héréditaires ou collatéraux.

Le début des troubles remonte à novembre 66 par l'apparition d'un déséquilibre avec de nombreuses chutes brutales en arrière, puis le début progressif d'une dysarthrie ; ce symptôme est rebelle aux traitements essayés (vaso-dilatateurs, anxiolytiques et anti-dépresseurs). En août 70, le malade avait spontanément remarqué qu'il riait de façon paroxystique et non contrôlée.

Il est hospitalisé dans le Service en août 72.

L'examen : la marche se fait avec un élargissement du polygone, une nette trépidation au démarrage ; le balancement des bras est conservé. Il existe un syndrome extra-pyramidal avec une hypertonie majeure de la nuque que l'on retrouve à un moindre degré au niveau des M.S. où existe une roue dentée bilatérale. En position couchée on observe un renforcement net de la raideur qui est de type "tuyau de plomb" avec signe de "l'oreiller psychique". Il n'y a pas de tremblement ; la voix est dysarthrique, monotone, un peu palilalique. Le réflexe naso-palpébral est inépuisable ; les réflexes ostéo-tendineux sont riches et symétriques sans signe de Babinski mais avec une trépidation épileptoïde du côté G. Il n'est noté aucun trouble sensitif.

Ainsi on se trouve devant un tableau évocateur de la maladie de Parkinson, diagnostic initialement proposé, mais avec des particularités séméiologiques importantes qui font réfuter ce diagnostic.

Il existe en effet des troubles oculaires tout à fait particuliers : on observe une difficulté d'élévation du regard volontaire en position de décubitus et une difficulté du regard vers le bas en position debout. Il n'y a pas de convergence, les mouvements de poursuite dans le sens vertical sont difficiles. L'examen révèle en outre des signes pseudo-bulbaires avec une dysarthrie, de nombreuses fausses routes ; quelques accès de rire et pleurer spasmodiques. Par contre il n'existe pas de trouble sphinctérien, les réflexes endo-buccaux sont normaux. Les fonctions supérieures semblent intactes, pas de trouble clinique du sommeil.

L'examen cardio-vasculaire met en évidence un petit souffle d'insuffisance mitrale anciennement connu.

Examens para-cliniques : le L.C.R., l'E.E.G. sont normaux. L'examen O.R.L. avec enregistrement de la voix montre une motricité normale des cordes vocales ; l'audiogramme ne note pas d'anomalie ; enfin, les réponses vestibulaires aux épreuves pendulaires sont symétriques. Un enregistrement oculographique est réalisé le 14 septembre 1972 (Dr. PERENIN) qui objective une limitation très nette des mouvements verticaux sur commande et des mouvements de poursuite : les saccades sont de très faible amplitude lors des mouvements spontanés ainsi que lors de la stimulation opto-cinétique dans toutes les directions du regard vertical vers le haut et vers le bas. Par contre les mouvements de compensation dans la flexion-extension de la tête sont bien conservés . Dans le plan horizontal, il existe une grande instabilité de l'axe du regard en l'absence de point de fixation (dans l'obscurité) traduite par un aspect crênelé caractéristique du tracé avec des successions de saccades et de pauses très courtes. Le nystagmus opto-cinétique dans le plan horizontal, est par contre bien obtenu des deux côtés avec une amplitude dix fois supérieure à celle des réponses notées dans le plan vertical. Cet enregistrement confirme donc l'atteinte de la motricité verticale automatico-volontaire et la disparition des saccades rapides dans le sens vertical aussi bien dans les mouvements automatico-volontaires que dans la recherche des nystagmus.

Un traitement par la L-Dopa, institué avant la sortie du Service (2,50 grs), est bien toléré.

Le malade est revu en consultation le 21 décembre, deux mois après sa sortie : malgré le traitement il existe des troubles fonctionnels et des signes d'examen absolument identiques.

En mars 73, l'état s'est progressivement aggravé dans la mesure où la dysarthrie est majeure, les mouvements oculaires volontaires sont pratiquement tous abolis ce qui contraste avec une conservation parfaite des mouvements oculo-vestibulaires réflexes. Par ailleurs, l'hypertonie de type extrapyramidale reste très importante surtout en position de décubitus alors qu'elle l'est nettement moins en position debout. Elle domine au niveau de la nuque et s'accompagne d'une amimie faciale très nette. Les signes pseudo-bulbaires sont inchangés et la parole est pratiquement incompréhensible.

L'efficacité du traitement par la DOPA sur l'hypertonie et l'akinésie a donc été tout à fait transitoire malgré l'augmentation des doses à 3 grs auxquelles on a associé 50 mg de Clomipramine (ANAFRANIL) en décembre 1972 du fait de la persistance d'un état dépressif.
Enfin, on ajoute aux 3 gr de DOPA, 150 mg d'Orthénadrine (DISIPAL) sans amélioration fonctionnelle notable.

Le malade est revu dans le Service en décembre 1973 considérablement aggravé : l'interrogatoire de sa femme permet d'apprendre que depuis 3 mois s'est installée progressivement une torpeur avec réduction presque complète du langage. L'akinésie était majeure, le malade ne sortait pratiquement plus de chez lui et ne pouvait plus s'habiller seul. Enfin depuis quelques jours est apparue une somnolence presque constante.

On notait dans le Service, qu'il répond par monosyllabes et semble constamment obnubilé ; l'incontinence sphinctérienne est totale et le malade ne s'alimente pas seul.
Par ailleurs on retrouve inchangée l'ophtalmoplégie concernant les mouvements volontaires et automatiques, du sens vertical et horizontal, seuls sont conservés les mouvements réflexes lors de la flexion et extension de la nuque ou lors de la rotation de la tête. Les fausses routes sont nombreuses. La dysarthrie est majeure. Les réflexes sont vifs avec trépidation épileptoïde bilatérale sans signe de Babinski. La réflectivité cornéenne et pupillaire est normale. Les signes extrapyramidaux demeurent inchangés avec une hypertonie nucale majeure.

L'E.E.G. objective un ralentissement global important du tracé sans signe de localisation avec un rythme de fond à 6 c/s surchargé d'ondes delta, temporairement bloqué par l'ouverture des yeux et par les stimulations auditives, et persistant lors de la S.L.I. Le F.O. est normal - les examens biologiques ne montrent pas d'anomalie. L'aggravation des troubles de conscience est progressive et le malade décède après 4 mois d'évolution dans un état cachectique.

EN RESUME : Homme de 57 ans hospitalisé en 72 pour des chutes en arrière et des troubles pseudo-bulbaires à type de rire paroxystique et de dysarthrie. L'examen met en évidence une hypertonie extra-pyramidale surtout axiale, des troubles oculaires touchant les mouvements verticaux volontaires et de poursuite alors que les mouvements-réflexes sont intacts. Un enregistrement oculographique est réalisé qui confirme l'atteinte des saccades. Le malade est revu en 1973 considérablement aggravé, malgré la dopathérapie. Il présente alors de gros troubles de vigilance et une akinésie complète durant les 4 mois qui précèdent le décès.

Une vérification anatomique et une étude en histologique classique et microscopie électronique, sont alors réalisées.

EXAMEN NEUROPATHOLOGIQUE
(Laboratoire P. TOMMASI n° L 13 528)

Lors de la vérification anatomique, des prélèvements ont été réalisés peu de temps après la mort pour la microscopie électronique au niveau du locus niger, du cervelet, des pédoncules cérébraux et de la protubérance. L'examen macroscopique du cerveau et des différentes sphères n'a pas révélé d'anomalie particulière.

Etude histologique en microscopie optique :de nombreux fragments des régions les plus représentatives de l'encéphale ont été prélevés et inclus en paraffine, colorés par l'hémalun phloxine safran, l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory, et l'imprégnation argentique de GLEES.

Au niveau des différents fragments corticaux (frontal, temporal, hippocampique), aucune altération notable n'est relevée en dehors d'une sclérohyalinose modérée des vaisseaux. Au niveau de la corne d'Ammon on n'observe aucune plaque sénile ou aspect de dégénérescence neuro-fibrillaire.

Les noyaux gris centraux ne montrent que peu de lésions : le putamen est normal, le pallidum, dans sa partie interne, révèle une gliose modérée le noyau caudé est normal.

Au niveau du thalamus, surtout externe, il existe quelques aspects de dégénérescence neuronale disséminée, en particulier dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF).La surcharge lipofuscinique y est importante ; enfin, quelques aspects de dégénérescence, granulo-vacuolaire sont également notés dans le thalamus.

Le corps de Luys est très peu touché, seulement peut-on y observer quelques aspects de souffrance neuronale. Les lésions sont plus nettes à l'étage mésencéphalique avec au niveau du locus niger, une dépopulation neuronale, des amas pigmentaires extra-neuronaux ; au niveau de la région tectale, il existe une gliose indiscutable des lames quadrijumelles ; le noyau du III permet d'objectiver des aspects de dégénérescence neuronale limités, avec densification neuronale et DNF.

Enfin, le raphé mésencéphalique montre ce même type de lésion accompagnée de gliose (photos 3 et 4 p.). A l'étage protubérantiel, les lésions les plus importantes sont localisées sur la ligne médiane autour du raphé avec de nombreux aspects de densification neuronale, de dégénérescence granulo-vacuolaire et de DNF "en boule" ou "en flamme". Les noyaux propres du pont montrent une dépopulation neuronale assez nette avec raréfaction des noyaux et aspect de densification neuronale. Le locus coeruleus par contre, est presque normal, sans aspect de dégénérescence neuronale évidente. Le cervelet ne montre aucune lésion nette en particulier au niveau du noyau dentelé ; dans le cortex cérébelleux, on n'observe aucune lésion anoxique.

A l'étage bulbaire, l'aspect est pratiquement normal, mises à part de très rares lésions neuronales au niveau du noyau du XII. L'olive bulbaire ne montre aucune lésion, non plus que le noyau du X. Enfin, à tous les niveaux

du tronc cérébral, la substance blanche ne présente aucune anomalie : il n'existe aucune démyélinisation. La bandelette longitudinale postérieure, en particulier, est strictement normale, ainsi que les pédoncules cérébelleux. Différents fragments de moëlle ont été examinés au niveau cervico-dorsal et lombo-sacré : ils ne révèlent aucune lésion.

L'examen en microscopie électronique (Dr. CARRIER n° 345) confirme les lésions neuronales, en particulier au niveau du locus niger, du corps de Luys, du raphé mésencéphalique et protubérantiel, avec :les aspects de DNF, constituée de filaments rectilignes d'une largeur d'environ 150 Angströms à disposition souvent péri-nucléaire auxquels se surajoute fréquemment du matériel granulaire enserré entre les mailles des fibrilles (photo n° 5, 7, 8 et 9 p.). On observe également des lésions neuronales diverses, avec une surcharge lipofuscinique et des corps amylacés intra-axonaux ; la gliose du type astrocytose fibrillaire est importante et facilement distinguée en électronique de la dégénérescence neuro-fibrillaire. L'aspect des fibrilles de DNF est également différent de celui des filaments axonaux normaux de 100 Å de diamètre qui sont plus denses aux électrons et plus régulièrement disposés. Les filaments de D.N.F. de 150 Å possèdent une région centrale moins dense aux électrons et qui apparaît un peu plus claire ; leurs bords sont nets et leur direction rectiligne. Quelques aspects de dégénérescence granulo-vacuolaire analogues à ceux décrits dans l'observation 1 sont observés (photos 11, 12 p.). L'essentiel des lésions spécifiques siège au niveau du corps de Luys, et du raphé mésencéphalique.

En somme, l'aspect en histologie classique et microscopie électronique met en évidence des lésions spécifiques, à la fois dans leur nature (D.N.F.) et leur localisation du syndrome de STEELE-RICHARDSON. Un maximum de lésion est observé au niveau de l'étage mésencéphalique (locus niger et région tectale)et du raphé protubérantiel.

OBSERVATION N° 3 : Mme CHIR... Marie-Antoinette - 70 ans
Service du Pr. GIRARD - Pr SCHOTT - n° 72 031 84

Cette malade est hospitalisée en mai 72 dans le Service du Pr. GIRARD. Il s'agit d'une ancienne dactylo sans antécédent personnel particulier, en dehors d'un abcès froid cervical soigné à l'âge de 5 ans.

Elle entre dans le Service pour deux types de troubles - d'une part, une douleur de la fesse G. apparue depuis 4 mois et survenant à la marche ; cette douleur est rapportée à une discopathie L5-S1 avec rétrolisthésis de L5 - d'autre part, une akinésie avec aspect figé de tout le corps.

L'examen objective en effet une akinésie avec pauvreté de la mimique faciale, rareté du clignement. L'hypertonie posturale est importante avec signe du jambier antérieur. Au niveau segmentaire l'hypertonie est plus discrète sans roue dentée, sauf dans les attitudes dystasiques. Les réflexes sont vifs et symétriques sans signe de Babinski, le naso-palpébral est faible mais inépuisable, le réflexe palmo-mentonnier est trouvé bilatéralement et les réflexes du voile et nauséeux sont normaux. La malade se plaint d'une hyper-salivation. Il n'existe pas de détérioration intellectuelle évidente.

La malade se plaint de troubles visuels à type de diplopie surtout en vision de près, liés à un défaut de convergence. Il existe un syndrome de Parinaud avec parésie du regard surtout dans la verticalité vers le haut : cette ophtalmoplégie est plus nette pour les mouvements automatiques de poursuite que pour les mouvements volontaires. Par contre les mouvements réflexes de verticalité sont conservés avec le phénomène "des yeux de poupée" lors du passage de la position couchée à la position assise ; la motricité horizontale est intacte à tous les modes. La motricité pupillaire est normale ; l'acuité visuelle est à 9/10e aux deux yeux, le champ visuel est normal, il n'y a pas de dyschromatopsie Le F.O. ne montre qu'une angio-sclérose modérée. L'enregistrement oculographique pratiqué le 7 juin 1972 (Dr. JEANNEROD) objective une totale disparition des mouvements rapides : les mouvements d'orientation vers une cible se font par saccades lentes ; les mouvements d'orientation volontaire du regard sur commande révèlent également une disparition des saccades rapides. Lors des mouvements réflexes (de rotation dela tête à D et à G, flexion-extension du cou) les mouvements enregistrés sont

peu amples mais plus importants dans le plan vertical que dans le plan horizontal, et en tout état de cause bien mieux conservés que les mouvements automatico-volontaires.

L'E.E.G. est normal ainsi que la réponse à la S.L.I. Les examens biologiques ne montrent pas d'anomalie (N.F., cholestérol, électrophorèse sérique, qui ne révèle qu'une discrète élévation des alpha 2 globulines à 11,8 %, sérologie siphylitique négative).

Un examen psychométrique est réalisé qui n'objective aucune détérioration. Nous en analyserons les résultats comparativement à l'examen de 1974.

L'enregistrement du tracé de sommeil (Laboratoire du Pr. JOUVET) a été réalisé après sevrage thérapeutique deux nuits successivement les 12 et 13 juin 1972. Lors de la 1ère nuit on observe "un effet 1ère nuit" avec un temps de sommeil relativement bas avec diminution notable du sommeil paradoxal peut être plus importante que la moyenne. Par contre au cours de la 2ème nuit, on peut considérer, étant donné l'âge de la malade, que le tracé est normal du point de vue quantitatif et qualitatif : trois phases de sommeil paradoxal ont été enregistrées de durée moyenne de 21', soit une proportion de 14,5 % pour le sommeil paradoxal par rapport au sommeil total. Le sommeil lent se divise de façon suivante : sommeil total 6 h 58' - stade I : 18' soit 4,3 % - stade II : 2 h 44' soit 39 % - stade III : 88' soit 20,9 % - stade IV : 87' soit 20,7 %. Les mouvements oculaires rapides du sommeil paradoxal (R.E.M.) sont relativement conservés quoiqu'il existe une diminution certaine des mouvements verticaux. Les mouvements rapides horizontaux sont par contre normaux.

La malade sort du Service avec un traitement de L-Dopa 2 gr/24 h. Cette posologie initiale devra être réduite à 1,5 gr à cause de troubles digestifs.

Nous l'avons revue en consultation en juillet 74 dans le Service : la sémiologie fonctionnelle est absolument inchangée si ce n'est qu'elle se plaint depuis quelques semaines de chutes avec rétropulsion.Elle est de nouveau hospitalisée le 11 février 75 alors qu'elle se plaint toujours de chutes en arrière, d'hyper-sialorrhée et de difficultés visuelles.

L'examen retrouve une akinésie importante surtout faciale avec disparition du clignement, une rigidité plastique avec attitude en latérocolie du côté D ; l'hypertonie segmentaire est discrète sans roue dentée évidente. Il y a à l'examen une forte tendance à la rétropulsion avec de fréquentes chutes en arrière. Les réflexes sont vifs et symétriques sans signe de Babinski ; il n'existe pas de trouble sensitif ; le réflexe naso-palpébral est inépuisable. Le clignement à la menace s'épuise rapidement. Du point de vue visuel, on note toujours une paralysie de la verticalité du regard dans les deux sens pour les mouvements volontaires et de poursuite alors que les mouvements réflexes sont normaux.

L'E.E.G. pratiqué est identique à celui de 1972 et parfaitement normal. Dans le L.C.R. la protéinorachie est à 0,26. Et l'électrophorèse du L.C.R. montre des IgG à 1,55 mg °/₀₀ soit 6 %, avec une albumine à 15 mg °/₀₀.

Des épreuves psychométriques complètes sont réalisées lors de l'hospitalisation. La malade se montre coopérante et passive, ne parlant pas spontanément. Aucune détérioration intellectuelle nette, aucun trouble de la mémoire ne sont notés ; par contre, il existe des troubles visuo-constructifs et une baisse de l'attention. Le résultat du test est comparé à la psychométrie réalisée en 1972. En 1972 le Q.I.G. était à 96, Q.I.V. à 101 et Q.I.D. à 98 avec un pourcentage de détérioration nul.

En 1974, le Q.I.G. est à 89, le Q.I.V. à 96 et le Q.I.D. à 89 sans détérioration significative. Malgré une légère baisse de l'efficience mentale les connaissances acquises sont conservées et il existe une bonne aptitude aux raisonnements logiques ; par contre, l'attention est labile et les difficultés visuo-motrices importantes. Quant aux tests de mémoire ils montrent un Q.M. à 102, ce Q.M. était à 113 en 1972. Il y a surtout une baisse de l'attention immédiate alors que les capacités de fixation, de programmation, sont peu perturbées. La figure de REY est paradoxalement meilleure en 74 qu'en 72. Cette épreuve est non significative pour cette malade. Le test de BENDER est mal réussi avec des inexactitudes dans les détails et l'orientation générale des figures.

Un test au PROBENECIDE (B. RENAUD) a été effectué le 5 mars 1975 il n'a été prélevé qu'un L.C.R. après administration de 5 gr. de PROBENECIDE.

L.C.R. après Probénécide	H.V.A. en µg/ml 16 (Nale = 172)	5 H.I.A.A. en µg/ml 85 (Nale = 114)

Le Probénécide dans le L.C.R. était de 18,6 g/ml (pour une valeur normale de 18,3 µg chez les témoins).

Donc on retient une extraordinaire chute du taux de renouvellement de l'H.V.A. avec un renouvellement sub-normal de 5 H.I.A.A.

A la sortie du Service la malade a été mise à un traitement de DOPA + inhibiteur (200 mg de DOPA). Il faut noter que lorsqu'on augmente cette posologie à 300 mg, elle devient confuse et même confuso-onirique, ou hallucinée. On reste donc à la dose de 200 mg qui semble améliorer les troubles akinéto-hypertoniques.

EN RESUME : Malade de 70 ans, hospitalisée pour des troubles de la marche et akinésie. L'examen confirme les signes extra-pyramidaux avec hypertonie surtout axiale et les signes oculaires, avec une paralysie automatico-volontaire du regard vertical confirmée par l'étude oculo-graphique, qui permettent le diagnostic de STEELE-RICHARDSON. Le tracé de sommeil est normal ainsi que les tests psychométriques. Le test au PROBENECIDE objective une chute considérable du taux de renouvellement de l'H.V.A. ; la dopa-thérapie n'entraîne que peu de modifications et l'augmentation de la posologie déclenche des troubles confuso-oniriques.

OBSERVATION N° 4 : Mr DAL... Victor - 56 ans.
Service Pr. DEVIC et Pr. Agr. AIMARD - Obs. N° 14.321.

Ce malade de 56 ans est adressé en octobre 73 dans le Service du Pr. DEVIC et Pr. AIMARD pour une série de symptômes apparus depuis un an avec un tremblement, des difficultés visuelles et des troubles de déglutition. On ne signale rien de particulier dans les antécédents héréditaires. Du point de vue personnel, il a présenté un épisode dépressif réactionnel à la mort de son fils en 1971 et a été opéré en 1953 d'une gastrectomie pour ulcère.

Les troubles actuels sont apparus en 1972 au décours d'un accident de la circulation avec traumatisme crânien, entorse cervicale et fracture de D 6. Le malade s'est plaint à cette époque d'un tremblement intentionnel, d'une asthénie importante, et d'une gêne de l'oculo-motricité surtout dans le regard vertical. A cette époque un traitement à la L-Dopa avait été institué mais rapidement interrompu car il avait entraîné des troubles digestifs ; aussi l'avait-on remplacé par un traitement d'AMANTADINE. En 1972 on notait l'apparition de troubles de la déglutition avec fausses-routes. En janvier 73 le malade se plaignait de diplopie horizontale. Un E.E.G. avait été réalisé qui était normal. Enfin, en juin 73, sont apparues des chutes sans perte de connaissance accompagnées de brouillard visuel et d'une sensation ébrieuse pratiquement permanente.

L'examen à l'entrée dans le Service permet de relever, un syndrome extra-pyramidal avec une akinésie et une hypertonie plastique surtout axiale, et une roue dentée bilatérale.

La marche s'effectue sans balancement des bras mais avec un démarrage correct. Il existe un tremblement des extrémités, intentionnel, apparaissant à l'écriture et au dessin et disparaissant au repos.

Il existe des troubles de déglutition avec fausses-routes, sans paralysie du voile ni dysarthrie et sans apraxie bucco-faciale.

Il n'y a pas de syndrome pyramidal, les réflexes sont normaux et symétriques, sans signe de Babinski. Les fonctions intellectuelles sont apparemment conservées sans modification de l'émotivité du type pseudo-bulbaire.

Du point de vue oculaire l'ophtalmoplégie est totale et s'est installée progressivement depuis 1973. Les mouvements volontaires ont complètement disparu dans tous les sens. On ne note que des mouvements très réduits d'environ 15° dans les deux directions horizontales. Il n'y a aucun mouvement de verticalité et aucun mouvement de poursuite. La convergence est totalement abolie ; par contre les mouvements réflexes lors de la rotation de la tête ou lors de la flexion extension sont conservés. Enfin, la motricité intrinsèque est normale. L'acuité visuelle est à 6/10e à l'oeil D et 5/10e à l'oeil G. Le champ visuel au doigt est normal ; le F.O. ne montre pas d'anomalie, la T.A.C.R. est symétrique.

L'électro-oculographie réalisée en octobre 73 par le Dr. PERENIN confirme :

1°) l'absence totale de mouvements oculaires verticaux, d'orientation de poursuite et l'absence de nystagmus opto-cinétique vertical ; seuls les mouvements de compensation lors de la manoeuvre de flexion-extension de la tête sont obtenus,(phénomène "des yeux de poupée").

2°) quant aux mouvements de latéralité ils sont diminués dans l'orientation et la poursuite et sont toujours inférieurs à 30°. On observe un nystagmus parétique dans le maintien d'une vision latérale. Les saccades d'orientation vers une cible périphérique sont nettement hypométriques (un déplacement de 20° s'effectue en 3 à 5 petites saccades). Par contre, les mouvements de poursuite sont assez réguliers, rarement entrecoupés de saccades, le nystagmus opto-cinétique horizontal est bien trouvé vers la D et vers la G. ; la limitation des mouvements de latéralité n'intéresse nullement les mouvements de compensation à la rotation de la tête qui sont normaux et même exacerbés ; lors de la stimulation calorique froide du labyrinthe on observe mal le nystagmus mais seulement une déviation oculaire lente conjuguée homolatérale.

En somme l'électro-oculographie confirme la limitation des mouvements d'orientation et de poursuite surtout dans le sens vertical avec conservation des mouvements réflexes. L'examen O.R.L. avec audiogramme révèle une hypoacousie de perception bilatérale du type de presbyacousie. La motricité linguo-

pharyngée est normale ; l'E.N.G. objective une dysrythmie centrale, mais il faut tenir compte d'une difficulté d'interprétation à cause du traitement en cours

L'E.E.G. ne montre pas d'anomalie, les examens biologiques (N.F. taux de prothrombine, ionogramme, sérologie siphylitique) ainsi que les différentes radiographies du crâne, poumons, sont normaux. Un enregistrement de sommeil a été réalisé à la 1ère hospitalisation dans le laboratoire du Pr. JOUVET. Il objective une hyposomnie avec un long éveil au cours de la nuit. Le sommeil total est de 6 h réparti comme suit : stade I : 63' soit 15 % - stade II : 202' soit 55 % - stade III : 34' soit 8 % ; une absence totale de stade IV - enfin, 63' de sommeil paradoxal, soit 17,4 % en 6 phases d'une durée moyenne de 10'4, donc anormalement courtes, avec mouvements oculaires rapides horizontaux raréfiés par rapport à ce que l'on observe normalement (malheureusement ces mouvements rapides, R.E.M. n'ont pas été enregistrés en verticalité)

Le malade sort en février 74 avec un traitement associant 600 mg d'AMANTADINE et 1,250 g de DOPA qui a un effet favorable sur l'akinésie, l'hypertonie et les troubles de déglutition et même semble-t-il sur les mouvements de latéralité à G qui ont un peu récupéré.

En mai 74, le malade est reconvoqué pour un nouvel enregistrement de sommeil, mais l'interruption du traitement, réalisé 15 jours avant l'enregistrement, entraîne une aggravation majeure de l'hypertonie axiale, de l'akinésie et s'accompagne également de troubles de conscience, si bien que le sevrage thérapeutique n'a pu être maintenu, ni bien entendu l'enregistrement de sommeil. La reprise du traitement a permis un amendement rapide de ces troubles.

Il est revu en consultation en décembre 74, et se déclare amélioré sur le plan de la marche, mais il fait des chutes de plus en plus fréquentes. Il reste très akinéto-hypertonique sans modification des troubles oculaires. Le traitement est augmenté et comprend : 1 gr de DOPA avec inhibiteur, 400 mg d'AMANTADINE et des anti-cholinergiques (KEMADRINE).

OBSERVATION N° 5 : Mr. GAR... André - 60 ans.
Service Pr. GIRARD - Pr. SCHOTT - Obs. n° 7407461

Il s'agit d'un employé de bureau retraité dont l'histoire débute en 1972. Dans les antécédents héréditaires et personnels du malade il y a peu de choses à signaler, en dehors d'une intoxication éthylique à 2 l. de vin rouge par jour.

Il présente en 1972, un état dépressif avec baisse de l'activité, bradykinésie et apparition d'un discret tremblement.

Le malade est alors traité au LITHIUM pendant 8 mois sans aucun résultat.

L'E.E.G. pratiqué à cette époque est normal.

En 1972, apparaît un syndrome parkinsonien akinéto-hypertonique, responsable de chutes et d'un tremblement discret. Un traitement d'AMANTADINE (200 mg) est institué avec un effet très favorable sur la sémiologie fonctionnelle.

Le malade est adressé dans le Service du Pr. GIRARD et Pr. SCHOTT en octobre 74. L'état dépressif est inchangé depuis 72 mais des faits nouveaux sont apparus, notamment des troubles de l'équilibre assez importants avec rétropulsion, responsables de chutes.

A l'examen dans le Service il existe un syndrome extra-pyramidal indiscutable mais peu gênant fonctionnellement. On retrouve une hypertonie extra-pyramidale de la nuque en extension ; le faciès est totalement amimique ; l'hypertonie segmentaire est nettement moindre avec une discrète roue dentée au niveau des M.S. Lors de la station debout il existe une rétropulsion massive avec exagération de l'hypertonie nucale. Il n'y a pas de syndrome pyramidal, les réflexes rotuliens sont normaux ainsi que les réflexes des membres supérieurs et le cutanné plantaire s'effectue en flexion. Le réflexe

naso-palpébral est inépuisable. On note quelques signes pseudo-bulbaires avec des troubles de déglutition pour les liquides. Le réflexe du voile et le nauséeux sont normalement obtenus. Enfin, le malade se plaint d'une petite incontinence sphinctérienne mais on n'observe pas de rire ou pleurer spasmodique.

Du point de vue oculaire, on remarque d'emblée une paralysie complète de l'élévation du regard volontaire et du regard automatique (orientation vers une cible) alors que la voie réflexe pure est conservée. (mouvements oculaires réflexes lors de l'épreuve de BARANY, lors des manoeuvres de rotation de la tête et de flexion extension : phénomène des "yeux de poupée").
A noter par ailleurs une paralysie de la convergence ; les pupilles sont plutôt en myosis mais réactives à la lumière sans réactivité à l'accomodation.
Le F.O. est normal.

Un essai de sevrage d'AMANTADINE s'est accompagné d'une augmentation tout à fait nette des troubles avec apparition d'une agitation psycho-motrice majeure, d'un important ralentissement idéique, et accentuation très nette de l'hypertonie au niveau facial et nucal, si bien que le traitement a été rapidement réinstitué.

Sur le plan intellectuel, il n'existe pas de détérioration évidente et la psychométrie confirme cette impression clinique avec un quotient intellectuel à 99 (Q.I. 99 ; QV : 101 ; QP : 97) ce qui correspond à une détérioration de 19 %. Lors de cet examen psychométrique de septembre 74 on note quelques minimes troubles du langage à type d'inversion de syllabes, quelques difficultés à l'adaptation aux situations courantes et un manque de sens pratique bien que la compréhension générale soit bonne.

Les examens paracliniques : la scintigraphie cérébrale est normale ; l'examen O.R.L. avec stimulation calorique de Barany objective une absence complète d'élévation lors de la stimulation bi-auriculaire chaude et, lors de cette même stimulation froide, on observe un mouvement lent, tonique vers le bas des deux globes oculaires sans secousse rapide.

Deux E.E.G. ont été réalisés : le 1er le 18/9/74 montre un rythme de base théta à 7 c/s bilatéral et symétrique peu modifié par l'ouverture des yeux. L'hyperpnée et la S.L.I. sont sans effet ; il existe donc un discret ralentissement d'ensemble. Le 2ème E.E.G. pratiqué le 20/4/75 est normal.

Une ponction sous-occipitale est réalisée le 24/9/74. La protéinorachie est à 0,48. La cytologie est normale. Un test au PROBENECIDE est effectué :

L.C.R.	H.V.A. g/ml	5 H.I.A.A. g/ml	PROBENECIDE g/ml
1ère PL avant PROBENECIDE	10 (N^{ale} =) 47 ± 8	49 (N^{ale} = 21 ± 3)	0
2ème ponction en sous-occipitale après PROBENECIDE	168	296	29 (N^{ale} = 18,3) ± 4
Variations	158	+ 247	

Compte tenu des taux élevés de PROBENECIDE dans le L.C.R., ce test révèle donc une faible diminution du taux de renouvellement de H.V.A. (20 % en dessous de la normale) et une forte augmentation du taux de renouvellement du 5 H.I.A.A. Il est certain que les deux taux de renouvellement sont surestimés puisque le 2ème prélèvement de L.C.R. a été réalisé par voie cisternale.

Le bilan biologique ne montre pas d'anomalie, mis à part une élévation des alpha 2 et gamma-globulines à l'électrophorèse sérique. A l'immunoélectrophorèse les IgG, IgA et IgM sont qualitativement normales mais toutes augmentées.

Le malade sort du Service le 4 octobre 74 avec un traitement constitué d'AMANTADINE (200 mg) et L-Dopa avec inhibiteur de la décarboxylase (300 mg) Il existait à la sortie une amélioration indiscutable de l'hypertonie nucale et des troubles de la marche ; par contre, les troubles oculaires demeuraient inchangés.

Le malade est revu en novembre 74 à la consultation : l'état est stable mise à part une très bonne réponse à la DOPA-Inhibiteur en ce qui concerne la rétropulsion et l'hypertonie nucale . La dose de L-Dopa avec Inhibiteur est augmentée à 400 mg.

Le 13 février 75 l'examen n'est pas modifié en dehors de l'apparition d'un syndrome pyramidal avec vivacité des réflexes ostéo-tendineux ; diffusion de ceux-ci aux M.I. et aux M.S. et ébauche de trépidation épileptoïde aux M.I. sans signe de Babinski. Le malade est mis à 600 mg de DOPA-Inhibiteur.

Une nouvelle hospitalisation en avril 75 a été réalisée pour enregistrement de sommeil de nuit (Laboratoire P. JOUVET), après deux semaines de sevrage thérapeutique ; pendant ces 2 semaines on note peu de modifications cliniques à la différence de ce qu'on avait observé lors du sevrage d'AMANTADINE en octobre 74 ; mais 15 jours après ce sevrage, on observe une augmentation très nette de la rigidité facio-tronculaire qui disparaît 48 h après la reprise du traitement. Le reste de l'examen demeure inchangé si ce n'est qu'outre la paralysie de verticalité vers le haut, on observe également une atteinte complète de la verticalité vers le bas en ce qui concerne les activités volontaires et automatiques ; cependant les mouvements réflexes restent absolument normaux.

L'enregistrement polygraphique des 14 et 15 avril 75 permet de noter au cours de la journée l'existence de quelques bouffées delta, 4 à 5 c/s au niveau du scalp, et quelques épisodes d'endormissement très courts ne dépassant pas le stade II, et notés surtout en début d'après-midi. En ce qui concerne le tracé nocturne, il existe une mauvaise organisation cyclique du sommeil puisque les stades III et IV qui apparaissent normalement au début de la nuit, sont rejetés en fin de nuit. Malgré un nombre important de phases de sommeil paradoxal (11 épisodes) il existe une diminution en valeur absolue et en valeur relative du S.P. qui s'explique par la réduction de la durée moyenne de chacun des épisodes. En effet, sur 24 h le malade a eu 467' de sommeil total, répartis comme suit : stade I : 126' soit 26,9 % - stade II : 259' soit 55 % - stade III : 36' soit 7,7 % - stade IV : 5' soit 1,07 % - et seulement 41' de sommeil paradoxal soit 8,77 %.

La durée moyenne des épisodes de S.P. qui était au nombre de 11 est donc extrêmement courte puisque de 4'. Les mouvements oculaires rapides pendant le S.P. sont très raréfiés par rapport à l'éveil, surtout dans le sens vertical où ils sont pratiquement absents.

Lors de l'hospitalisation d'avril 75 est réalisée une nouvelle psychométrie (Mme HIBERT) qui met en évidence un ralentissement général de l'activité psychique. Le malade répond, après un temps de latence, aux questions et se montre encore beaucoup plus lent dans ses réalisations pratiques. Il a besoin d'une stimulation constante pour continuer sa tâche. On remarque en outre quelques troubles du langage avec inversion des syllabes et troubles articulatoires, quelques paraphasies. En fait, il apparaît surtout que le malade est gêné par la paralysie oculo-motrice et il est incapable de saisir dans son ensemble, un objet, un croquis d'une certaine surface. L'écart entre l'échelle verbale et l'échelle pratique s'est accentué entre les deux examens alors que le Q.I. global reste inchangé. Il semble que l'on puisse interpréter en partie ces résultats en fonction des difficultés de perception visuelle davantage que par des troubles de coordination visuo-constructive, Le coefficient de détérioration qui était en septembre 74 à 17 % est calculé en avril 75 à 27 %.

Les tests de mémoire montrent un Q.M. à 91 c'est à dire un petit déficit mnésique à l'échelle de WESCHLER : si l'attention immédiate est excellente, le malade a des difficultés pour classer les informations et en particulier la mémoire visuelle est très mauvaise. Enfin les automatismes mentaux sont bien conservés ; il n'existe aucune désorientation temporo-spatiale. L'attention immédiate est bonne, la fixation et les rappels sont normaux. On note simplement des difficultés de classement de l'information complexe, ce qui complique le rappel. La fixation semble durable. Enfin, on observe des fluctuations d'attention et une fatigabilité responsables de résultats variables dans le temps.

Le malade sort du Service avec un traitement identique (600 mg de L-Dopa-Inhibiteur, 200 mg d'AMANTADINE). Il est de nouveau hospitalisé en février 76 ; les troubles de l'équilibre avec rétropulsion sont majeurs. Il existe une impossibilité de mobilisation du regard volontaire vers le bas, vers le haut et également dans les mouvements de latéralité. L'amimie faciale est très importante avec hypertonie axiale majeure au niveau de la nuque.

Enfin, le malade se plaint de troubles de déglutition et d'aphonie ; au niveau segmentaire il n'existe que peu d'hypertonie et les mouvements des pieds et des mains sont rapidement réalisés. Le syndrome pyramidal demeure inchangé, avec trépidation épileptoïde du pied.
Les pupilles sont en myosis bilatéral, réactives à la lumière ; il n'existe aucune accomodation à la distance et aucune possibilité de convergence.

Un nouveau bilan psychométrique est réalisé (Mme HIBERT). Le malade ne peut plus réaliser aucune des épreuves pratiques, du fait de l'impossibilité complète d'exploration visuelle, et les épreuves verbales sont gênées par des gros troubles de l'élocution ; indépendamment de ceux-ci, on constate que le malade ne peut plus faire une phrase et qu'au bout de 2 ou 3 mots, il répète la dernière syllabe prononcée de façon automatique et inépuisable.
On ne l'interrompt qu'en posant une autre question. A côté de ces difficultés d'expression, majeures, le quotient intellectuel verbal est remarquablement conservé avec un Q.I.V. à 100 et un coefficient de détérioration à 0 % aux épreuves verbales : la compréhension, l'attention, la résolution des problèmes sont intacts.

Du point de vue mnésique, le quotient est également correct à 93. Ainsi le contraste est extrême entre la conservation des fonctions intellectuelles et les difficultés qu'a le malade à s'exprimer du fait de la dysarthrie de type pseudo-bulbaire et d'une palilalie majeure.

Une étude du réflexe H a été pratiquée (Dr. EYSSETTE)

le rapport $\frac{H\ max}{M\ max}$ est égal à 50 % et le rapport $\frac{T\ max}{H\ max}$ est égal à 100 %.

L'inbition sous stimulation cutanée nociceptive a totalement disparu même avec une intensité de stimulation très élevée par rapport au seuil de perception. Il existe un résidu d'utilisation sous stimulation vibratoire qui est toutefois très diminué également à 20 %.

L'évolution du rapport $\frac{H\ max}{M\ max}$ en fonction de l'étirement statique du triceps montre une chute régulière de la position de flexion plantaire maximum où il est à 60 % jusqu'à la position de flexion dorsale totale où il est à 8 %

EN RESUME : Malade de 60 ans hospitalisé en 74 pour troubles de l'équilibre et akinésie évoluant depuis 2 ans avec un syndrome dépressif. Il existe des signes caractéristiques de syndrome de STEELE-RICHARDSON avec une akinéto-hypertonie surtout axiale, quelques signes "pseudo-bulbaires", une ophtalmoplégie verticale automatico-volontaire et non réflexe.

L"AMANTADINE a un effet initial très favorable sur les troubles et le sevrage thérapeutique entraîne un état confusionnel, et une hypertonie majeure. Le test au PROBENECIDE montre une légère diminution de l'H.V.A. et une élévation de 5 H.I.A.A. Le tracé de sommeil fait apparaître une diminution du S.P. du fait de la réduction de la durée moyenne des épisodes. Trois bilans psychométriques complets sont réalisés en cours de l'évolution : ils mettent en évidence une conservation des fonctions intellectuelles qui contraste avec une présentation pseudo-démentielle.

OBSERVATION N° 6 : Mr. BES... Auguste - 69 ans
Service du Pr. GARDE - Obs. n° 7503578

Ce malade est adressé dans le Service du Pr. GARDE pour suspicion de S.L.A. Dans ses antécédents héréditaires rien à noter de particulier ; du point de vue des antécédents personnels, il a présenté une pneumonie en 44, une fracture du bras en 62.

Le début des troubles remonte à 1971 avec une baisse de l'acuité visuelle. En 1974, ce malade était vu par un spécialiste ophtalmologiste qui notait une ophtalmoplégie bilatérale sans ptosis, sans diplopie et affectant le regard volontaire vertical. Un E.M.G. réalisé en février 75 faisait discuter la S.L.A. malgré l'absence de signes cliniques évidents, mis à part une atrophie de l'éminence thénar.

Lorsque le malade est hospitalisé dans le Service en février 75, l'interrogatoire apprend que depuis 1 an et demi les difficultés visuelles sont majeures, interdisant la lecture du journal - il se plaint en outre d'un amaigrissement de 10 kg depuis quelques mois et d'une somnolence en particulier post-prandiale.L'examen met en évidence une rigidité axiale affectant surtout la nuque, qui est en extension avec exagération du réflexe de posture et perte du balancement des bras à la marche. Il n'existe pas d'hypertonie segmentaire importante, pas de roue dentée ni tremblement, la force segmentaire est conservée ; les réflexes sont vifs et symétriques avec cutanné plantaire en extension et HOFFMANN bilatéraux.

On note des signes pseudo-bulbaires avec une dysarthrie, voie nasonnée et troubles de déglutition (fausses routes depuis 2 ans) ; le réflexe nauséeux est aboli ; aucun trouble sphinctérien ni rire et pleurer spasmodique.

Enfin, l'examen oculaire montre une paralysie complète des mouvements volontaires du regard vers le bas et également dans le regard latéral mais à un moindre degré. Les mouvements de poursuite sont ébauchés à D. vers le bas et vers le haut ; les mouvements réflexes sont conservés ; on observe assez

nettementle phénomène des "yeux de poupée" lors de la flexion de la nuque ; la convergence est abolie ; les pupilles sont en myosis bilatéral réactives à la lumière. Le reste de l'examen est négatif : l'examen sensitif et vestibulaire sont normaux.

Les examens para-cliniques : l'E.M.G. pratiqué le 18 avril 75 ne montre aucune anomalie dans le territoire de la langue et de l'orbiculaire des lèvres. Il existe un tracé riche ou de type intermédiaire au niveau des interosseux du court fléchisseur et de l'abducteur du Ve et un début d'atteinte neurogène dans les deux jambiers antérieurs ; les vitesses de conduction (cubital et médian) sont normales.

Un enregistrement oculographique a été réalisé objectivant une absence totale des mouvements oculaires rapides, saccadiques, qu'il s'agisse des mouvements volontaires sur ordre, des mouvements automatiques de fixation d'une cible déplacée rapidement ou des mouvements rapides lors de la recherche du nystagmus opto-cinétique et vestibulaire calorique. Les mouvements de poursuite lente sont également absents, sauf si le malade essaye de suivre sa main placée devant lui (ébauche de poursuite n'excédant pas 10° vers la D, vers la G. et vers le haut). Les mouvements de contre-rotation oculaire à la rotation de la tête sont relativement préservés mais également limités dans leur amplitude (20°). Lors de l'irrigation froide labyrinthique on observe une déviation tonique des yeux de 20° ; enfin, dans l'occlusion contrariée des paupières il existe une élévation minime des globes (phénomène de Charles Bell).

Le L.C.R. prélevé le 24 février 75 est normal du point de vue cytochimie (alb. 0,25 ; glucose 0,47 ; chlorures 6,90). Le rapport IgG/albumine est à 0,10, les IgG sont à 5,2 mg.

L'E.E.G. objective une activité de 7 à 8 c/s répartie sur tout le scalp. Elle est surchargée de composante lente intermittente à 4,5 c/s. Il n'existe aucune asymétrie ni focalisation. La S.L.I. permet d'observer un recrutement assez important.

Les autres examens biologiques sont normaux (ionogramme,électrophorèse,sérique, NF, sérologie syphilitique).

Les tests psychométriques montrent un Q.I. à 82, à l'échelle verbale de WESCHSLER, ce qui correspond au niveau socio-culturel du malade. Aucun test de performance n'est possible du fait de la quasi impossibilité de mouvements oculaires. Ces tests mettent donc en évidence un indice de détérioration pratiquement nul ; l'exploration de la mémoire ne montre pas d'anomalie.

Le test au PROBENECIDE réalisé en mars 75 après sevrage thérapeutique est rendu difficilement interprétable par l'absence de mesure possible du taux de PROBENECIDE du L.C.R. et par l'impossibilité du dosage de l'H.V.A. Seul le 5 H.I.A.A. est dosé et il est proche de la normale. (5 H.I.A.A. "avant" : 20 (N = 21 ± 3)- "après" : 105 (N = 114 ± 19) - Δ = 85 (N = 93 ± 20) en µg/ml).

L'enregistrement polygraphique réalisé sur une nuit montre une nette diminution du sommeil paradoxal à la fois en valeur absolue, puisque la durée totale de S.P. n'est que de 43', et en valeur relative par rapport au sommeil total, puisque celle-ci est de 8,9 %. Le nombre de phases de sommeil paradoxal est normal, mais la durée de celles-ci est inférieure à la normale (elle n'est que de 12'5). On n'observe pas de sommeil diurne, mais lors de l'activité de veille le tracé E.E.G. est surchargé de bouffées delta intermittentes frontales D. La répartition du sommeil au cours de la nuit s'est faite de la façon suivante :endormissement vers 20 h, absence de sommeil paradoxal jusqu'à 1 heure du matin, et présence lors de la 2ème partie de la nuit de 4 phases de sommeil paradoxal courtes. Le sommeil total au cours de la nuit est de 479', réparti de la façon suivante :type I : 48' de sommeil soit 10 % - type II :302' de sommeil soit 63 % - type III : 68' de sommeil soit 14,20 % ; type IV : 18' de sommeil soit 3,75 % - 43' de sommeil paradoxal soit 8,9 %.

L'étude des mouvements oculaires rapides des phases de S.P. objective une disparition complète de ceux-ci dans toutes les directions.

EN RESUME : Homme de 69 ans, adressé pour des troubles visuels évoluant depuis 4 ans. L'ophtalmoplégie verticale automatico-volontaire est complète. Seuls les mouvements réflexes sont conservés. Il s'associe au tableau oculaire des signes extra-pyramidaux et pseudo-bulbaires caractéristiques du syndrome de STEELE-RICHARDSON. L'enregistrement oculo-graphique objective l'absence des mouvements oculaires rapides saccadiques et la modification des nystagmus. Un test au PROBENECIDE et un enregistrement de sommeil sont réalisés. Le sommeil paradoxal est nettement diminué avec une durée moyenne des phases de SP anormalement basse .

OBSERVATION N° 7 : Mr HOR... - 64 ans.
Service du Pr. GIRARD - Pr. SCHOTT - Obs. n° 73 060 04.

Ce malade, débardeur de bois, est adressé en décembre 73 dans le Service du Pr GIRARD, envoyé par le Pr. Agr. DUMAS pour examens complémentaires chez un malade présentant un syndrome de STEELE-RICHARDSON.

L'interrogatoire apprend que les troubles ont débuté en août 72 par une sémiologie associant, des chutes, un changement du timbre de la voix et des difficultés visuelles avec en particulier une impossibilité de regarder vers le bas et à un moindre degré vers le haut. Enfin, le malade se plaint de troubles de déglutition intermittents. L'analyse des antécédents héréditaires ne révèle rien de particulier en dehors d'un éthylisme modéré à 1 litre de vin rouge par jour.

Pendant l'année 73, la sémiologie fonctionnelle s'est complétée dans la mesure où le malade s'est plaint de chutes de plus en plus fréquentes en avant ou en arrière, déclenchées souvent par des mouvements amples de la tête ; il a vu apparaître également une rigidité surtout nucale . Les troubles oculaires se sont accentués interdisant presque complètement la lecture. Enfin, depuis quelques semaines, avant l'entrée dans le Service, il se plaint de ne plus dormir (pas plus de 2 à 3 h par nuit), alors que le jour il est très vigilant.

Il est hospitalisé en décembre 73, et l'examen permet de noter : une hypertonie généralisée avec maintien de posture des M.S. et M.I. ; cette hypertonie prédomine au niveau axial (nuque et tronc) et elle s'accompagne d'une démarche en opisthotonos. Elle est de type extrapyramidal en "tuyau de plomb" avec roue dentée bilatérale.

L'akinésie faciale est importante, responsable de la pauvreté de la mimique.

Il existe des troubles intermittents de la voix et de la déglutition. Le nauséeux est présent alors que le réflexe du voile est aboli.

Les réflexes sont vifs aux M.S. et M.I. ; il existe un signe de Babinski discutable à G ; un palmo-mentonnier à G ; le réflexe naso-palpébral est exagéré et les réflexes ido-musculaires sont vifs.

On note un petit syndrome cérébelleux surtout cinétique avec dysmétrie, adiadococinésie, et hypermétrie à G. responsable de difficultés gestuelles de l'hémicorps G avec probablement une petite participation praxique.

Du point de vue oculaire, l'examen met en évidence une paralysie de la verticalité prédominante dans le regard vers le bas avec une dissociation, puisque les mouvements réflexes sont conservés. Au niveau de la latéralité, le déficit de la motricité volontaire est plus discret. Les mouvements automatico-réflexes sont également conservés. Enfin, on note une paralysie de la convergence et une petite rétraction de la paupière supérieure.

A noter enfin, une participation pseudo-bulbaire et en particulier un pleurer spasmodique intense.

Les examens paracliniques : l'E.E.G. pratiqué est normal avec une réactivité normale à la S.L.I. et à l'hyperpnée. L'E.M.G. ne montre qu'un discret tracé d'atteinte neurogène au niveau des pédieux. Le L.C.R. objective une protéinorachie à 0,49 g avec 3 leucocytes. L'analyse électro-oculographique des mouvements coulaires (Dr. PERENIN) objective :

1°) En ce qui concerne les mouvements verticaux, une absence totale des mouvements d'orientation et d'exploration volontaires, et également des mouvements de poursuite. Enfin, une absence de nystagmus optocinetique dans le plan vertical. Il n'y a pas de phénomène de CHARLES-BELL lors de l'essai de fermeture des yeux.

Par contre les mouvements de compensation lors de la flexion de la tête sont conservés, en particulier lors de l'hyper-extension nucale les mouvements d'abaissement du regard sont très nets.

2°) Les mouvements horizontaux sont également modifiés, mais à un degré moindre : les déplacements du regard vers une cible sont lents et s'effectuent en de multiples saccades (4 ou 5). La poursuite visuelle est irrégulière et interrompue. Les réponses lors de la recherche du nystagmus optico-cinétique sont faibles, irrégulières, s'épuisant rapidement.

La stimulation calorique froide du labyrinthe entraîne une déviation oculaire homolatérale sans saccade contro-latérale rapide. Enfin, un enregistrement en cours de lecture objective une activité oculomotrice désorganisée avec une progression en saccades anormales, et un passage à la ligne très lent. En conclusion, il existe une altération globale des mouvements saccadiques.

Un test au PROBENECIDE a été réalisé ; malheureusement, la présence dans le L.C.R. d'un composé inconnu (ASPIRINE ?) rend impossible le calcul du taux de PROBENECIDE

L.C.R.	H.V.A. en µg/ml	5 H.I.A.A. en µg/ml
AVANT	46 (N = 47)	31 (N = 21)
APRES	48 (N = 172)	51 (N = 114)
VARIATIONS	Δ = 2 (N = 195 ± 28)	Δ = 20 (N = 93 ± 20)

En conclusion, il existe un ralentissement global considérable du taux de renouvellement de l'H.V.A. et du 5 H.I.A.A. du L.C.R.

Le tracé de sommeil réalisé deux nuits, consécutivement les 4 et 5 octobre 73 objective une hyposomnie considérable ; le sommeil est fragmenté en petits cycles de 40' qui surviennent à trois reprises au cours de la nuit avec ou sans sommeil paradoxal et qui sont séparés de longs éveils de 1 à 2 h. Le sommeil total est de 3 h 45 et le sommeil paradoxal n'est que de 30'.

Il a été institué un traitement d'AMANTADINE (200 mg) et de L-DOPA 4,5 gr avant la sortie du Service. On a revu le malade à la consultation en avril 74 (Pr. DUMAS). Malgré le traitement de L-DOPA régulièrement suivi, la

rigidité cervicale reste invincible. Les troubles fonctionnels sont toujours importants constitués de troubles de l'équilibre, de dysarthrie, d'une ophtalmoplégie qui maintenant est complète ; la rareté du clignement est responsable d'une conjonctivite. Enfin, les fonctions intellectuelles ne semblent pas touchées.

Ce malade a été réhospitalisé en mai 74 pour un nouveau tracé polygraphique de sommeil. A cette occasion, un bilan psychométrique est réalisé objectivant un Q.I. verbal à 87, c'est à dire une détérioration mentale limitée, avec surtout une déstructuration visuo-motrice. Les épreuves de mémoire n'objectivent qu'un petit déficit mnésique touchant surtout le rappel davantage que la fixation, avec une bonne attention immédiate.

L'examen O.R.L. objective une hypoacousie bilatérale de perception. La motricité lingo-pharyngo-laryngée est normale. Le tracé de sommeil réalisé sur deux nuits est très voisin de celui d'octobre 73 objectivant une hyposomnie considérable ; en période diurne on ne note aucun endormissement, et la nuit le sommeil total n'est que de 275', soit 4 h 30' pour une note subjective de 8/10.

Il existe une absence totale de stade III et IV. Le sommeil paradoxal est très réduit (18' soit 6,4 % du sommeil total) avec deux phases, l'une de 16' et l'autre de 2'. L'étude des mouvements oculaires rapides (REM) montre une absence presque complète des mouvements verticaux pendant le S.P. alors que les mouvements horizontaux sont peu raréfiés.

Le malade a été revu en consultation en juin 75. La L-DOPA avait été remplacée par une association de L-DOPA + inhibiteur avec un bénéfice fonctionnel transitoire en particulier sur l'hypertonie. Un essai d'association à la DOPA, de 5 hydroxytryptamine (PRETONINE) n'a pas modifié la sémiologie fonctionnelle mais a entrainé l'apparition de quelques fasciculations musculaires qui ont disparu après sevrage.

L'examen de juin 75 est peu modifié ; la marche seule n'est pas possible à cause d'importants troubles de l'équilibre. Les réflexes ostéotendineux et idio-musculaires restent vifs ; le malade se plaint toujours de fausses-routes interdisant l'alimentation liquide, de dysphonie, confinant à l'aphonie. L'hypertonie reste très importante, essentiellement nucale ;

l'akinésie est majeure et le malade passe ses journées appuyé sur une table sans bouger. Le réflexe psycho-visuel est absent ; on ne note aucun clignement volontaire des paupières ; il n'y a pas de réflexe palmo-mentonnier ; le réflexe glabellaire est inépuisable. Enfin, du point de vue oculaire : absence totale de mouvements automatiques et volontaires aussi bien dans le plan vertical que dans le plan horizontal alors que les mouvements réflexes sont conservés mais plus difficiles à induire.

EN RESUME : Malade de 64 ans, dont l'histoire a débuté en 72 par des chutes, un changement de la voix et une difficulté du regard vertical. En 73, l'examen met en évidence tous les troubles habituels de la maladie de STEELE-RICHARDSON (akinéto-hypertonie, troubles de la série pseudo-bulbaire, paralysie automatico-volontaire du regard vertical), une étude oculographique objective la disparition de saccades rapides. Le test au PROBENECIDE, met en évidence une diminution du taux de renouvellement des deux métabolites H.V.A. et 5 H.I.A.A. et le tracé de sommeil révèle une hyposomnie considérable avec une baisse importante du sommeil paradoxal. Aucune réponse thérapeutique n'est notée sous AMANTADINE-DOPA. Les tests psychométriques ne montrent paradoxalement qu'une détérioration mentale limitée. Progressivement tous les troubles s'aggravent et le malade décède en Février 1976.

EXAMEN NEUROPATHOLOGIQUE
(Laboratoire P. TOMMASI n° 16 393)

Examen macroscopique : extérieurement le cerveau ne présente aucune modification macroscopique significative ; le sinus longitudinal supérieur est perméable, le polygone de Willis très modérément athéromateux en particulier au niveau des artères vertébrales. Les coupes vertico-frontales objectivent une très légère dilatation ventriculaire globale de nature atrophique sans autre modification macroscopique en particulier des noyaux gris centraux. Il existe par contre au niveau du tronc cérébral et du cervelet une teinte brunâtre du raphé protubérantiel haut, de presque toute la calotte protubérantielle basse ainsi que des noyaux du pneumogastrique dans le bulbe. Les hémisphères cérébelleux ne renferment aucune lésion macroscopique significative. Une série de prélèvements a été effectuée au niveau de l'hémisphère gauche, du cervelet, et du tronc cérébral.

La moëlle épinière apparaît normale macroscopiquement avec la présence de calcifications en "coquille d'oeuf" sur la face postérieure de la moëlle lombaire. Cinq fragments ont été prélevés pour contrôle histologique.

L'examen histologique a été réalisé sur de nombreuses coupes colorées à l'hémalun phloxine safran et à l'hématoxyline phosphotungstique de MALLORY, et imprégnées à l'argent (GLEES).

Le cortex frontal et temporal ne présente pas d'altération significative en dehors de discrètes zones de pâleur neuronale. Les capillaires y sont sensiblement normaux, ainsi que les artères méningées. On n'observe pas de quantité anormale de lipofuscine intraneuronale ni de plaque sénile.

Sur la coupe verticofrontale passant par les noyaux gris, le corps de Luys est la région la plus pathologique avec un aspect de spongiose par perte neuronale, une gliose astrocytaire modérée et des images de dégénérescences neuronales aspécifiques sans dégénérescence neurofibrillaire caractéristique. Les neurones du thalamus sont également raréfiés mais la perte neuronale et la gliose y sont moindres qu'au niveau du corps de Luys.

Le putamen apparaît normal ainsi que le noyau caudé. Par contre le pallidum présente une grosse perte neuronale et gliose, mais il n'est pas étudiable dans son plein développement car la coupe est assez postérieure. L'atteinte du corps de Luys et du pallidum contraste donc avec l'intégrité du striatum.

Le mésencéphale a été étudié sur une coupe passant par les noyaux rouges. Il existe une grosse gliose dans la région périaqueducale et dans les tubercules quadrijumeaux antérieurs. Cette gliose astrocytaire s'accompagne d'une raréfaction neuronale modérée et peut être d'une prolifération vasculaire ou du moins un aspect trop nettement visible des capillaires de la région tectale mais sans hémorragies. Elle s'étend diffusément dans tout le pédoncule mais elle est moins importante au niveau du tegmentum. Au niveau du noyau du III les neurones sont normaux mais non épargnés par la gliose.

Le locus niger a un aspect un peu spongieux avec une perte neuronale discrète, quelques amas pigmentaires extraneuronaux, des aspects de dégénérescence neuronale . Seul un neurone présente sur la coupe imprégnée au GLEES un aspect de dégénérescence neurofibrillaire typique.

Sur la coupe de protubérance moyenne, le locus coeruleus apparaît normalement pigmenté sans dépopulation neuronale. Les neurones du raphé sont peu modifiés en dehors d'une surcharge lipofuscinique.

Au niveau de la protubérance inférieure, il existe une discrète gliose du plancher du IVe ventricule sans modification neuronale. Par contre quelques aspects dégénératifs s'observent dans les noyaux du pont.

Dans le cervelet il existe une perte Purkinjienne modérée par plages et très discrète gliose de Bergmann. Certaines cellules de Purkinje ont un aspect de dégénérescence éosinophile telle qu'on peut l'observer dans les nécroses ischémiques neuronales récentes. Le noyau dentelé présente une dépopulation neuronale avec gliose astrocytaire.

La coupe du bulbe ne révèle pas d'anomalie en dehors de quelques corps amylacés au niveau du plancher du IVe ventricule, et de quelques neurones d'aspect dégénératif et d'une gliose dans le noyau olivaire principal. A proximité de l'olive, les petites artères intraparenchymateuses présentent une médiacalcose inhabituelle dans cette localisation.

Les coupes de moëlle sont normales avec une grande abondance de corps amylacés.

En somme, les lésions, constituées de gliose astrocytaire, de déperdition et dégénérescence neuronales, sont caractéristiques du syndrome de Steele-Richardson par leur topographie : l'atteinte maximale siège dans le corps de Luys, le pallidum, le mésencéphale en particulier la région périaqueducale et le locus niger.

La nature des lésions n'est par contre pas spécifique puisque nous n'avons observé qu'un seul neurone présentant un aspect typique de dégénérescence neurofibrillaire (locus niger). Mais il faut souligner que, sur les coupes imprégnées par le GLEES, où la D.N.F. devrait apparaître nettement, l'imprégnation argentique et la conservation des structures ne furent pas parfaites ; ce qui rend difficile l'interprétation d'un phénomène inhabituel de l'affection qui est l'absence de dégénérescence neurofibrillaire.

OBSERVATION N° 8 : Mr. NIEZ... François - 69 ans
Service du Pr. GIRARD - Pr. SCHOTT - Obs. n° 7506258

Ce malade originaire de Pologne et ouvrier spécialisé, est adressé dans le Service du Pr. GIRARD et du Pr. SCHOTT en juin 75, essentiellement pour des troubles de la marche qui évoluent depuis presque 8 ans. On ne retient rien dans ses antécédents héréditaires, ni personnels, mis à part un eczéma. La chronologie des troubles a été la suivante :
en 1966, le malade a constaté des troubles de déglutition en particulier pour les liquides. En 1967, il s'est plaint d'un tremblement surtout au niveau des M.I. survenant lors de la marche ; celle-ci devient difficile, et s'effectue à petits pas sans trouble de l'équilibre. En 1970, le malade est obligé de marcher avec une canne, les déplacements courts sont possibles mais vite limités par la fatigabilité importante des M.I. En 1972, on constate une modification de la voix qui devient monotone puis faible. En 1973, le malade est opéré d'une cataracte bilatérale. En 1974, il se plaint de chutes avec rétropulsion de plus en plus fréquentes et inopinées. Enfin, 6 mois avant l'hospitalisation, les troubles sont accentués puisque le malade ne marche pratiquement plus.

A l'examen en effet, la démarche s'effectue difficilement à petits pas avec élargissement du polygone. La mise en route est difficile et il n'y a aucun balancement des bras.Lors de la station debout, le malade est gêné par une importante rétropulsion. Il faut noter que dans la genèse des troubles de la marche, on peut incriminer une coxarthrose bilatérale en sus des troubles extra-pyramidaux. Il existe une forte hypertonie à prédominance facio-tronculaire. Celle-ci est plus discrète et fluctuante au niveau segmentaire.

Des signes pseudo-bulbaires sont constitués de troubles de la déglutition et d'un pleurer spasmodique : le réflexe du voile est obtenu ; la parole est monotone, assourdie. Le réflexe naso-palpébral est inépuisable ; les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, sans signe de Babinski ; il n'existe pas de trouble sensitif.

Du point de vue oculaire on constate une paralysie de l'élévation volontaire ; les mouvements de convergence s'effectuent normalement, les mouvements de latéralité également. La motricité palpébrale est normale ; les mouvements réflexes que ce soit dans la verticalité ou dans l'horizontalité sont normaux. L'acuité visuelle est à 5/10e au niveau de l'oeil D, 3/10e au niveau de l'oeil G avec correction ; le F.O. montre une pâleur de la papille en bordure, avec une sclérose vasculaire banale. Enfin, le champ visuel est légèrement rétréci concentriquement des deux côtés.

Les examens biologiques habituels ne montrent pas de pertubation, la N.F., le ionogramme, le taux de prothrombine, la créatinine (12 mg/l) sérologie syphilitique et le compte d'Addis urinaire sont normaux. Enfin, la cuti est positive à une croix et la V.S. est à 5 %.

Il a été réalisé un enregistrement du tracé de sommeil (Lab. Pr JOUVET). le 1/7/75 pendant 24 h qui a révélé une très importante diminution de la durée du sommeil puisque elle n'est que de 376'/24 h. Au cours de la journée on constate 95' de stade I réparti en petites fractions ; au cours de la nuit, où le temps de sommeil est de 290', de nombreux éveils dont un de trois heures, interrompent le déroulement normal du sommeil.Les stades III et IV du sommeil représentent 54' soit 20 % du S.T. tandis que le sommeil paradoxal qui n'est que de 12' correspond à 4,2 % du temps de sommeil total ; cette réduction du S.P. est tout à fait remarquable, comparable à celle observée chez d'autres malades atteints de STEELE-RICHARDSON. Il faut également noter que les stades III et IV du sommeil sont répartis de manière anormale puisqu'ils prédominent en fin de nuit.

Trois épisodes de sommeil paradoxal ont pu se produire, mais leur durée moyenne est extrêmement faible (4'). La répartition du sommeil au cours de la nuit s'effectue de la façon suivante : 71' de stade I soit 25,2 % - 144' de stade II soit 51,2 % - 34' de stade III, soit 12 % - 20' de stade IV soit 7,10 % - 12' de S.P. soit 4,2 %. Lors du S.P. ont été notés des mouvements oculaires rapides (R.E.M.) presque normaux.

Il a été également pratiqué un test au PROBENECIDE le 3 juillet 75 Malheureusement un composé interférant avec le dosage d'H.V.A. rend impossible celui-ci.Le taux de renouvellementdu 5 H.I.A.A. est augmenté.

L.C.R.	5 H.I.A.A. µg/ml	PROBENECIDE
P.L. avant PROBENECIDE	73 (N = 21 ± 3)	0
P.L. après PROBENECIDE	217 (N = 114)	21
Variations	144 (N = 93 ± 20)	

EN RESUME : Homme âgé de 69 ans, qui est hospitalisé en 75 pour des troubles de la marche évoluant depuis 8 ans, accompagnés de troubles de déglutition ; depuis 1 an, il est handicapé par des chutes en arrière interdisant tout déplacement. L'examen met en évidence une importante akinéto-hypertonie, des signes de la série pseudo-bulbaire sous la forme d'une labilité émotionnelle, une ophtalmoplégie verticale automatico-volontaire. L'enregistrement de sommeil objective une nette hyposomnie, surtout au dépend du S.P. dont les phases sont anormalement courtes. Le dosage du 5 H.I.A.A. sous PROBENECIDE est élevé.

OBSERVATION N° 9 : Mme DE S.... - 66 ans
Service du Pr GIRARD - Pr TRILLET -

Cette malade est adressée dans le Service le 26 Janvier 76 parce que depuis 1 an elle se plaint d'une diplopie horizontale intermittente et de quelques troubles de la mémoire. Depuis quelques semaines, sont apparus une gêne à la marche et à la station debout, une raideur de la nuque, surtout nette,au dire de la malade,en position couchée ; elle se plaint enfin, de difficultés pour ouvrir la bouche et mâcher ses aliments. Dans ses antécédents héréditaires on ne note rien de particulier. Du point de vue de ses antécédents personnels, elle a subi une néphrectomie en 1945 pour tuberculose rénale, elle est suivie depuis 74 pour une hypertension à 24, traitée par le seul régime désodé. En octobre 73, elle subit un T.C. sans P.C. par chute en arrière, dans le cadre de la maladie débutante.

A l'examen dans le Service, la tension est à 24/12, sans souffle vasculaire ni cardiaque. A l'examen neurologique, on note une certaine difficulté d'élocution avec minime dysarthrie aux mots d'épreuve ; la parole est ralentie, ainsi que tout mouvement ; il existe donc une indiscutable bradykinésie globale avec mimique pauvre, rareté du clignement, à laquelle s'associe une hypertonie de type strié prédominante à la nuque et aux M.S. surtout D. Il s'y ajoute, un trouble de l'oculo-motricité avec un défaut de verticalité, dans l'abaissement des yeux et également dans la latéralité avec déplacement lent et peu saccadé des globes oculaires. Dans le regard latéral extrême surtout vers la G. on observe quelques secousses nystagmiques. Tous ces troubles sont nettement accrus dans le regard volontaire et les mouvements de poursuite alors que la voix-réflexe est intacte : le réflexe de contre-rotation des yeux, est conservé. On n'observe pas nettement le phénomène des "yeux de poupée". Il n'y a pas de convergence. Les réflexes pupillaires sont présents. Un doute sur le fonctionnement du droit inférieur D et du grand oblique G est soulevé par un 1er lancaster mais ces troubles ne sont pas retrouvés, à un 2ème examen.

Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et symétriques sans Babinski. Il existe un palmo-mentonnier bilatéral surtout D. L'hypertonie est à prédominance axiale concernant les muscles para-vertébraux et les muscles du cou avec saillie des S.C.M. Il n'y a pas de roue dentée aux M.S. Enfin les réflexes médians de la face sont tous exaltés avec en particulier le naso-palpébral qui est inépuisable. Cliniquement on n'observe pas de détérioration intellectuelle évidente.

Les examens para-cliniques : la radio du crâne objective une calcification pariétale postérieure au niveau de la voûte. L'examen O.R.L. montre une acoumétrie normale, sans signe vestibulaire spontané . Le Barany révèle des réponses symétriques, sans vertige ; il existe par contre un syndrome vestibulaire central, à l'E.N.G. sous épreuve pendulaire, ce qui explique probablement les quelques troubles de l'équilibre dont se plaint la malade. L'E.E.G. est normal, mais la S.L.I. est sans effet (non plus que l'hyperpnée) sur le rythme alpha irrégulier symétrique à 12 c/s que l'on enregistre. La scintigraphie cérébrale ne montre pas d'anomalie. L'examen ophtalmologique instrumental confirme les données cliniques en particulier la dissociation entre la disparition des mouvements automatico-volontaires verticaux et la conservation des mouvements-réflexes, le F.O. est normal, l'acuité visuelle à 10/10e des deux côtés, il n'y a aucune accomodation ni convergence.

La P.L. réalisée pour le test au PROBENECIDE en l'absence de tout traitement, objective une albuminorachie à 0,16, glucose : 0,65, Cl : 7,30 les IgG sont à 1,2 mg/100 ml, soit 7,5 % et l'électrophorèse du L.C.R. est normale.

Les tests biologiques usuels sont normaux : N.F., uricémie, T.P. créatinine, iono, lipides, B.W.

Résultat du test au PROBENECIDE :

PROBENECIDE (µg/ml)	H.V.A. (µg/ml)	5 H.I.A.A. (µg/ml)
2e P.L. 14,5 nale = 18,3 ± 4	82 nale = 172 ± 30	158 nale = 114 ± 19

d'après les résultats de ce 2ème temps du test au PROBENECIDE, il semble exister une diminution nette du taux de renouvellement de l'H.V.A., du L.C.R. de l'ordre de 50 % alors que le renouvellement du 5 H.I.A.A. est augmenté (+ 40 %).

Enregistrement polygraphique : (26/1/76) : l'enregistrement est réalisé sur 24 h en dehors de toute thérapeutique selon les techniques polygraphiques habituelles (laboratoire Pr JOUVET). Le temps de sommeil total est de 411', le sommeil paradoxal est de 49' soit 11,9 % du S.T. réparti en 4 phases d'une durée moyenne de 12,2' ; le reste du sommeil s'organise comme suit : stade I : 48' - stade II : 262' - stade III et IV : delta = 52', soit un pourcentage pour delta de 12,6 % par rapport au S.T. Cette analyse du sommeil met donc en évidence une conservation du sommeil total ainsi que des différentes phases du sommeil lent qui sont de durée et de proportion normales. La seule anomalie quantitative est représentée par une diminution d'environ 50 % du S.P. dont le nombre de phases est conservé mais avec une durée moyenne moitié moindre que la normale.

EN RESUME : Femme de 66 ans dont le début de la maladie, comportant difficultés visuelles et troubles mnésiques, a précédé de 1 an l'hospitalisation. L'examen met en évidence des signes extra-pyramidaux avec akinéto-hypertonie surtout axiale, troubles oculaires verticaux automatico-volontaires, exacerbation des réflexes-médians de la face ; le PROBENECIDE objective une chute de l'H.V.A. et l'enregistrement polygraphique une diminution du S.P. aux dépens de la durée moyenne des phases de S.P.

OBSERVATION N° 10 : Mme RO... Yvonne - 72 ans -
Service du Pr. GARDE - Obs. n° 6248

Cette malade âgée de 72 ans, a été hospitalisée dans le Service du Pr. GARDE en avril 75. Dans ses antécédents personnels, il faut signaler l'existence d'un passé tuberculeux avec pleurésie, thoracotomie en 1941, 3 T.C. bénins en 71, en 72 et en 74. Il n'existe pas d'antécédent héréditaire ou collatéraux particulier.

Les troubles ont débuté plus d'un an avant l'hospitalisation avec la survenue de chutes nombreuses, en particulier en arrière, non précédées de vertiges et sans perte de connaissance. Par ailleurs, la malade se plaint d' être "figée" et d'avoir des difficultés visuelles avec une diplopie dans le regard de près et une difficulté à déplacer le regard en haut et en bas.

Il semble qu'au début ce soit surtout le regard vertical vers le bas qui ait été touché. La malade a également noté que depuis quelques semaines la parole s'était modifiée, avec voix nasonnée. Enfin, elle se plaint d'une petite hyper-sialorrhée

On n'observe pas de ralentissement de l'activité intellectuelle ni trouble thymique.

L'examen fait dans le Service ne révèle pas de déficit de la force musculaire. La marche s'effectue lentement avec une perte du balancement des bras, un discret élargissement du polygone de sustentation et une tendance nette à la rétropulsion, fortement majorée par l'occlusion des yeux. Il existe une hypertonie et une akinésie importantes en particulier au niveau facial : le faciès est figé sans occlusion des yeux, conférant au regard un aspect très particulier. L'hypertonie nucale est nette alors qu'au niveau segmentaire elle est beaucoup moins importante avec une roue dentée modérée au M.S.D. Les réflexes ostéo-tendineux sont très vifs et symétriques au niveau des 4 membres ; le cutané plantaire est indifférent à D et à G. On observe un signe d'HOFFMANN bilatéral. L'examen sensitif est normal,

L'analyse des mouvements oculaires montre une paralysie volontaire pratiquement complète de la verticalité : seuls quelques mouvements de déplacement vers le haut de 5 à 10 degrés, sont observés. Il n'y a aucune convergence. Dans le regard latéral volontaire, les mouvements sont également réduits, mais à un moindre degré ; un nystagmus horizontal est noté dans le regard latéral D et G. Contrastant avec cette modification des mouvements volontaires, les mouvements réflexes en particulier lors de la flexion-extension ou rotation de la tête sont conservés (phénomène des "yeux de poupée"). Le champ visuel au doigt est normal ; le F.O. ne montre pas d'anomalie et les réflexes pupillaires sont conservés. La parole est modifiée, lente et un peu nasonnée. Il n'existe pas de trouble de déglutition. L'examen O.R.L. confirme effectivement le début de paralysie de fonction, avec une mauvaise synergie du voile et des constricteurs, responsables de quelques fausses routes et de la voix nasonnée. Les réflexes médians de la face en particulier le naso-palpébral sont normaux. Le réflexe cornéen est un peu lent des deux côtés. Il n'y a aucun signe de la série cérébelleuse. Le reste de l'examen somatique ne montre pas d'anomalie : la tension est à 13/6 debout et couché, on n'observe pas de souffle carotidien, ni autre souffle vasculaire.

Le sommeil parait conservé, et la malade dort en moyenne 9 h par nuit.

Les examens spéciaux : les tests psychométriques, réalisés à partir de l'échelle de WESCHSLER, ont objectivé un psychisme très bien conservé sans aucune détérioration, aucun signe déficitaire, si ce n'est une gêne lors de l'exploration visuelle qui perturbe certaines épreuves pratiques. Le Q.I. est à 111 pour l'échelle verbale, et à 92 pour l'échelle de performance, soit un Q.I. global de 103.Les épreuves mnésiques sont correctement réalisées.

Les examens biologiques sont normaux (lipides totaux à 7 gr 30, cholestérol : 2,70 gr, P.B.I. 5,1 microgrammes, triglycérides : 1,12 gr. N.F. 3 900 000 GR., 5 300 GB. formule sans anomalie. Le ionogramme sanguin, la V.S. sont également normaux ainsi que l'électrophorèse sérique et le lipidogramme sur acétate).

L'E.E.G. objective un rythme de base alpha à 9 c/s stable, bilatéral, symétrique bien bloqué par l'ouverture des yeux. L'hyperpnée fait apparaître quelques ondes-lentes diffuses, la S.L.I. provoque des ondes-lentes bi-occipitales ; en somme, le tracé ne montre pas d'anomalie significative et l'échoencéphalogramme est en place.

Un enregistrement oculographique a été réalisé qui met en évidence une extrême pauvreté des mouvements oculaires, en particulier volontaires : les mouvements verticaux d'exploration et de poursuite sont absents . Les mouvements verticaux se réalisent par petites saccades de 5 degrés environ jusqu'à une excentricité de 30 degrés. On arrive à obtenir un comportement de poursuite en faisant déplacer une grande partie du champ (stimulation opto-cinétique) et dans ce cas le déplacement du regard ne se fait pas par un mouvement régulier continu mais toujours par petites saccades jusqu'à une excentricité relativement importante de l'ordre de 50 degrés. Donc il existe dans les deux plans une limitation indiscutable des mouvements oculaires volontaires alors que les mouvements oculaires de compensation lors des mouvements de la tête sont très bien obtenus et même exagérés comme cela est classique au cours de la maladie. On n'observe aucune réponse à la stimulation calorique froide (Barany).

Un traitement de DOPA avec inhibiteur de la décarboxylase a été institué (300 mg/jour) qui a entraîné une amélioration discrète de l'akinésie. Ce traitement a été progressivement augmenté à 500 mg de L-DOPA + inhibiteur/jour.

La malade a été revue dans le Service en février 76. Les troubles fonctionnels se sont aggravés dans la mesure où les chutes sont de plus en plus fréquentes, et où les troubles visuels ont progressé, interdisant la lecture. Enfin, la malade se plaint d'hyper-sialorrhée et de nombreuses fausses-routes. L'examen neurologique demeure inchangé en ce qui concerne l'akinéto-hypertonie, la vivacité des réflexes, les troubles oculo-moteurs : dans le sens vertical, aucun mouvement volontaire n'est observé alors que les mouvements réflexes sont bien conservés. Un enregistrement polygraphique du tracé de sommeil a été réalisé après arrêt de 15 jours de toute thérapeutique, sur une durée de 24 h(Laboratoire P. JOUVET - Dr. MOURET). Le sommeil total

est de 210' dont 29' de sommeil diurne ne dépassant pas le stade II. La répartition du sommeil se fait de la façon suivante : stade I : 106' soit 50,4 % - stade II : 87' soit 41,4 % - stade III : 8' soit 3,8 % - stade IV : 0. Le sommeil paradoxal est de 9' lors d'un seul épisode ce qui correspond à 4,2 % du sommeil total. On retient donc une diminution du sommeil total qui est moitié moindre que chez les témoins, mais surtout une disparition presque complète du sommeil paradoxal réduit à une seule phase anormalement courte. Le stade III est également très diminué et le stade IV totalement absent. L'enregistrement des mouvements oculaires rapides lors du S.P. dans les directions verticales et horizontales objective une raréfaction des mouvements verticaux analogue à celle enregistrée lors de l'éveil, alors que les mouvements horizontaux sont conservés.

EN RESUME : Malade de 72 ans, hospitalisée pour des chutes évoluant depuis un an et des troubles visuels avec diplopie et difficultés de verticalité. L'examen met en évidence des troubles akinéto-hypertoniques surtout axiaux, une modification de la parole avec dysarthrie, une ophtalmoplégie dans le regard vertical préservant les mouvements-réflexes. Il n'existe aucune détérioration intellectuelle, aux différents tests psychométriques. L'enregistrement oculographique confirme la disparition des mouvements oculaires verticaux avec raréfaction des saccades. Le traitement par la DOPA inhibiteur n'a qu'un effet provisoire sur les troubles qui s'aggravent inexorablement. L'enregistrement de sommeil objective une insomnie avec une très importante diminution du sommeil paradoxal.

C H A P I T R E I I

ETUDE CLINIQUE - EVOLUTION - TRAITEMENT

Nous reprendrons rapidement dans ce chapitre les différents signes cliniques de la maladie, en comparant nos 10 observations aux 179 observations répertoriées jusqu'à ce jour dans la littérature. Les signes visuels, les troubles intellectuels et de vigilance ainsi que les perturbations du sommeil feront l'objet de chapitres spéciaux.

I - ETIOLOGIE

SEXE : La prédominance masculine est une donnée constante dans la littérature : nous l'avons retrouvée dans notre série, puisque 6 malades sur 10 étaient des hommes. Sur 100 observations analysées, 66 étaient des hommes, et 34 des femmes, soit une proportion de 2 hommes pour une femme. L'âge de début de l'affection a été en moyenne dans notre série de 63 ans. Les données de la littérature font état d'âge variant entre 40 et 76 ans, avec une moyenne de 57 ans.

ANTECEDENTS : Dans nos dix observations, l'analyse des antécédents n'a permis aucune fois de suspecter l'existence d'une encéphalite (en particulier de Von-Economo).

Deux malades présentaient des antécédents de tuberculose en général assez ancienne. Les antécédents traumatiques avec traumatisme crânien bénin ont été retrouvés chez trois malades, dans les années précédant l'apparition du syndrome de STEELE-RICHARDSON. L'élément le plus intéressant est représenté par la présence chez trois malades d'antécédents dépressifs ; ceux-ci ont en général précédé de quelques années, ou quelques mois, le début de la maladie, au point que l'on est tenté de les intégrer à la sémiologie du début dans les trois observations.

ANTECEDENTS FAMILIAUX : aucune de nos dix observations n'a permis d'en retenir de significatif. Un seul cas où le rôle de l'hérédité a été mis en évidence est rapporté dans la littérature (DAVID N.J. 1968 -(39). L'analyse des catégoriessocio-professionnellesde nos dix malades ne permet pas de délimiter de groupe particulier. Cette constatation corrobore les analyses précédentes de la littérature,qui disculpaient totalement l'ethnie, l'implantation géogra-

phique et les catégories socio-professionnelles dans la responsabilité du STEELE-RICHARDSON.

II - ETUDE CLINIQUE DU DEBUT DE LA MALADIE.

Les signes cliniques de début classés par ordre de fréquence ont été dans nos dix observations :

Les chutes : en général par rétropulsion, qui sont un des symptômes les plus précoces et les plus alarmants de la sémiologie. Elles ne s'accompagnent pas de perte de connaissance et s'effectuent à "l'emporte-pièce" lors d'épisodes paroxystiques, volontiers compliquées de fractures. Nous avons retrouvé six fois sur dix ce symptôme comme signe de début.

L'observation n° 10 illustre la gravité et la fréquence de ces chutes chez une malade qui hospitalisée en 1975, avait présenté depuis quatre ans six chutes sévères responsables de plaies ou traumatismes imposant une hospitalisation. La fréquence et la précocité des chutes dans la sémiologie du STEELE-RICHARDSON est une donnée constamment retrouvée dans la littérature.

Les difficultés visuelles ont représenté chez la moitié de nos malades un symptôme inaugural de la maladie. Ces troubles fonctionnels visuels seront repris ultérieurement en détail. Ils sont en général constitués d'une diplopie en vision de près et d'une gêne à l'exploration verticale, les malades se plaignant fréquemment "de ne plus voir leurs pieds" ou "de ne plus pouvoir regarder en l'air" ; l'atteinte du regard vers le bas précède en général l'atteinte vers le haut.

Des changements intellectuels, et surtout des changements de l'état thymique ont été notés comme mode de début dans trois observations sur dix, précédant parfois de plusieurs mois, voire plusieurs années, le début des troubles oculo-moteurs ou des signes de la série extra-pyramidale.

Les troubles de la voix, ou troubles de la déglutition n'ont été notés comme éléments de début que dans deux observations sur dix.

Les symptômes extra-pyramidaux ont également constitué un mode de début dans deux observations avec akinéto-hypertonie entravant surtout la marche.

Il faut au terme de cette énumération souligner l'importance et la précocité des chutes qui, avec les difficultés visuelles, représentent la grande majorité des modes d'entrée dans la maladie. La latence entre le début des signes fonctionnels et la première hospitalisation est variable selon les malades et en moyenne de trois ans avec des chiffres variant entre un et huit ans.

III - EXAMEN LORS DE LA PERIODE D'ETAT.

Il permet de mettre en évidence les symptômes fondamentaux du syndrome. Le tableau réalisé comporte des troubles oculaires auxquels nous consacrerons un chapitre spécial, des troubles du tonus avec en particulier une hypertonie axiale, auxquels s'associe un syndrome pseudo-bulbaire plus ou moins complet et des troubles intellectuels également variables selon les cas.

A - Les troubles extra-pyramidaux comportent des modifications du tonus surtout axial, une akinésie et parfois un tremblement.

1) Les troubles du tonus ont été constamment retrouvés dans nos dix observations, à prédominance axiale et en particulier au niveau des muscles du cou. Dans tous les cas, à un moment ou à un autre de l'évolution, a été notée une contracture nette des muscles de la nuque qui est en général fixée en hyperextension ; cette rigidité présente le caractère sémiologique particulier de la possibilité d'une réduction passive ce qui lui vaut son appellation en "tuyau de plomb". La limitation se fait essentiellement au niveau de la flexion-extension de la nuque alors que la rotation est plus tardivement touchée. Nous n'avons pas retrouvé dans notre série de position fixée en antéflexion ou procolie qui ont été décrites (JANICHEWSKY A. -66- CHATEAU R. -23- BRUSA A. -17- KISSEL P. -72-). Cette hypertonie nucale était très réduite dans deux de nos observations (obs. 3 et 5), au moins au début de l'évolution de la maladie.

Les troubles du tonus axial progressent en relation avec les troubles oculaires de la verticalité ; cette donnée classique dans la littérature a été retrouvée dans nos dix observations.

Les muscles du tronc sont également souvent touchés quoique moins précocément que les muscles cervicaux : l'hypertonie se fait là aussi en hyper extension avec dans les cas où le trouble est majeur, une véritable attitude en opisthotonos (obs. n° 7). A l'examen, comme au niveau cervical, on note une contracture permanente des muscles des gouttières para-vertébrales. Cette hypertonie axiale en hyper-extension est en partie responsable des chutes et de la tendance à la rétropulsion, mais ces symptômes peuvent exister indépendamment de tout trouble majeur du tonus. L'hypertonie segmentaire est également retrouvée et nous a semblé toujours moins importante qu'au niveau axial. Elle a été trouvée nette au niveau des membres supérieurs et des membres inférieurs chez cinq de nos malades, peu importante et fluctuante selon les examens chez quatre autres, enfin absente chez un malade (obs. n° 6). On observe en général une roue dentée discrète. L'hypertonie des membres supérieurs s'effectue le plus souvent en flexion et en extension aux membres inférieurs. Elle est surtout de siège proximal et revêt volontiers un caractère oppositioniste (CAMBIER J. 1969 -18-). En fait, l'hypertonie apparaît surtout dans la position debout et en particulier lors des déséquilibres ; elle est beaucoup plus discrète lorsque le malade est examiné en position couchée ou assise. Au stade ultime de la maladie elle peut évoluer vers un maintien de posture presque catatonique.

L'hypertonie peut également toucher les muscles de la face et un malade (obs; n° 9) présentait un véritable trismus ce qui a été observé par certains auteurs (STEELE J.C. -138- ANZIL A.P. -7-).

On observe presque constamment des troubles de la mimique dans lesquels interviennent plusieurs facteurs : l'hypertonie, l'akinésie, les paralysies oculo-motrices et qui confèrent au malade un aspect tout à fait particulier : le visage est figé, "étonné", avec une contracture des muscles du front ; les sourcils sont froncés et du fait de la rétraction de la paupière supérieure, les globes oculaires peuvent apparaître saillants, ce qui a fait utiliser le terme de pseudo-exophtalmie à certains auteurs.

2) Les autres signes extra-pyramidaux sont moins fréquents : L'akinésie ou la bradykinésie est notée dans la moitié de nos observations ce qui correspond aux données de la littérature, elle peut aboutir en fin d'évolution à une akinésie absolue (obs. n° 1). STEELE J.C. rapporte le cas d'un malade qui était mort étouffé en procubitus, parce qu'il n'était pas capable de se retourner dans son lit.

Le tremblement de repos de type parkinsonien n'a pas été retrouvé dans notre série. Deux malades sur dix présentaient un tremblement mais l'un était un tremblement d'attitude et l'autre un tremblement intentionnel.

L'exagération des réflexes de posture a été trouvée chez trois malades ainsi que la perte du balancement des bras à la marche.

Un de nos malades présentait des mouvements anormaux de l'hémicorps gauche d'allure athétosique (obs. n° 1). CROUZON M.O. et ALAJOUANINE Th. 1927 -38- rapportent un cas de paralysie supra-nucléaire présentant également une attitude très particulière des mains avec hyper-extension des doigts qui étaient animés de mouvements automatiques très lents de reptation, d'allure athétosiques. Des mouvements des mains "d'arrachage" (plucking) sont signalés dans les cas 5 et 11 de STEELE et des mouvements incessants des membres dans les cas 6 et 7 du même auteur.Il faut noter que dans notre 1ère observation les mouvements anormaux athétosiques étaient très particuliers, par le fait qu'ils concernaient à la fois le bras et la jambe qui étaient portés lentement en élévation par spasmes intermittents, et par leur évolution spontanément régressive, alors qu'il est difficile d'imaginer que le traitement ait pu les modifier. A la phase terminale de la maladie, les mouvements anormaux étaient très atténués alors que l'akinéto-hypertonie devenait majeure. Nous verrons lors de l'étude anatomique la fréquence et l'importance des lésions du corps de Luys qui, dans cette observation, était particulièrement touché. On peut imaginer que l'expression du trouble athétosique a été modifiée lors de l'évolution par l'atteinte des systèmes anatomiques sous-jacents en particulier mésencéphaliques responsables de l'akinésie.

*De l'ensemble des troubles extra-pyramidaux, les modifications du tonus sont certainement les plus fréquentes et les plus importantes. L'hypertonie comme le souligne CAMBIER et coll. (18) n'a pas le caractère plastique de la rigidité parkinsonienne, elle s'effectue généralement en flexion ce qui

la rapproche de la rigidité décrite par DENNY-BROWN(42) dans certaines atteintes des ganglions de la base. Le siège axial de cette hypertonie est un deuxième caractère qui la différencie assez nettement de l'hypertonie parkinsonienne habituelle.

B - Les troubles "pseudo-bulbaires". L'appellation pseudo-bulbaire, évidemment contestable, correspond à un ensemble de signes cliniques analogues à ceux qu'on observe dans la paralysie pseudo-bulbaire définie par LEPINE en 1877.

1) Les troubles de la parole : nous les avons constamment observés à un stade ou l'autre de l'évolution chez nos dix malades à l'exclusion d'un seul. Ils sont précoces, dans la majorité des cas et ont représenté un mode de début chez deux de nos malades. La parole est modifiée, assourdie, monotone ; la voix est souvent nasonnée avec dysarthrie, mal articulée, bredouillée, de rythme ralenti: les malades se plaignent de ne pouvoir dire rapidement ce qu'ils désirent. L'évolution des troubles de la parole s'effectue vers une aphémie totale que nous avons observée au stade terminal chez deux malades qui restaient spontanément mutiques, incapables de se faire comprendre (obs. n° 1 et 2). Ces troubles de la voix ont des traits communs avec ceux observés dans la maladie de Parkinson : ralentissement du débit, voix sourde, monotone, parfois palilalie; et également avec la voix pseudo-bulbaire , voix nasonnée, scandée, parfois explosive.

2) Les troubles de la déglutition : nous les avons trouvés dans huit observations sur dix, ce qui correspond aux proportions énoncées dans la littérature. Ils ont constitué chez deux malades un mode de début (obs. n° 8 et 7) : les malades se plaignaient de fausses-routes avec rejet d'aliments par le nez. Ces troubles de déglutition et la dysphagie évoluent au point que, toute alimentation, d'abord solide puis liquide, devient impossible au stade terminal de la maladie (obs. n° 1 et n° 2). L'hyper-sialorrhée a été notée de façon très nette chez un malade (obs. n° 10).

3) Modifications des réflexes faciaux et endo-buccaux :

Le réflexe vélo-palatin n'a été trouvé aboli que chez un malade (obs. n° 8) Le réflexe nauséeux est en général conservé, souvent exacerbé. Il était aboli chez le malade n° 6. De façon générale, il semble que les réflexes pharyngés soient plutôt exagérés.

Les réflexes faciaux, et en particulier les réflexes massétérin et naso-palpébral, sont en général exaltés ; le naso-palpébral a été trouvé inépuisable chez trois malades.

4) Les troubles sphinctériens nous ont semblé beaucoup plus rares, ce qui concorde avec les données de la littérature, puisque nous ne les avons trouvés que dans deux observations (n° 1 et 2) et qu'au stade terminal de la maladie.

5) Les accès de pleurer et de rire spasmodiques ont été observés chez deux malades (n° 1 et n° 2).

*Ainsi des signes de la série pseudo-bulbaire, les modifications de la voix et les troubles de la déglutition sont les plus fréquents, les autres signes étant observés de façon plus contingente dans la maladie de STEELE-RICHARDSON ; un de nos malades avait été considéré au début de l'affection comme une paralysie pseudo-bulbaire (obs. n° 3).

— Nous consacrerons un chapitre spécial aux troubles intellectuels, et aux modifications de la vigilance et du sommeil qui constituent un des symptômes constant de la maladie, parfois même à l'installation de celle-ci, et qui soulèvent d'intéressants problèmes de compréhension physiopathologique.

A côté de ces troubles majeurs, on peut observer :

C - Des signes plus accessoires :

L'atteinte fruste de la voie pyramidale est fréquente : dans huit de nos observations, les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs et diffus, et dans quatre cas s'accompagnaient d'un cutané plantaire en extension. Cette atteinte pyramidale est trouvée dans 50 des 100 observations de la littérature reprises. Nous n'avons pas observé l'abolition des cutanés abdominaux décrits par certains auteurs (BRUSA A. -17- WEINMANN R.L. -151-).

Les troubles de la marche de mécanismes divers, et surtout déterminés par les troubles du tonus et posturaux, sont fréquents et volontiers inauguraux. La démarche est particulière en ce sens qu'elle est trainante, hésitante, sans

souplesse, avec une conservation du balancement des bras, au moins au début. Le polygone de sustentation est élargi car l'équilibre est précaire du fait de la rétropulsion ; dans cette difficulté de la station debout et de la marche, interviennent plusieurs facteurs : les troubles oculaires et segmentaires et les troubles posturaux caractérisés par une importante rétropulsion.

Les troubles de l'écriture sont mentionnés par STEELE 1964 (cas n° 6) BRUSA 1967 -17- etc... L'écriture comme nous l'avons observée chez plusieurs de nos malades est lente souvent illisible sans la micrographie du syndrome parkinsonien.

Un comportement de préhension peut s'observer (CAMBIER 1969 -18-) sans véritable grasping.

D - Conclusion

Ainsi à la phase d'état le tableau est absolument caractéristique, constitué de signes principaux que sont les modifications du tonus des muscles du cou, du tronc et des membres, l'akinésie essentiellement du faciès, les troubles oculaires et les modifications intellectuelles et de vigilance (auxquels nous consacrerons une étude spéciale), enfin les signes de la série pseudo-bulbaire.

IV - EVOLUTION

L'évolution se fait progressivement vers une aggravation de chacun des symptômes cardinaux : les troubles du tonus et de la marche confinent le malade au lit en l'exposant aux complications de décubitus ; les troubles de déglutition mettent en jeu le pronostic vital du fait des risques de mort subite ou de pneumopathie de déglutition. Enfin on observe fréquemment au terme de l'évolution d'importantes modifications de la vigilance. La moyenne de survie est de 4 ans dans notre série où trois malades sur dix sont décédés (obs. n° 1, 2 et 7). Un seul de nos malades est suivi depuis plus de 4 ans (obs. n° 8), où le début de la maladie avec des troubles de la marche date de huit ans. Dans la littérature les survies varient entre 2 et 12 ans, la cause du décès la plus fréquente étant la brochopneumonie de déglutition.

Plusieurs malades évoluent vers le coma après une longue phase de troubles de vigilance (cas 5 et 11 de STEELE) (cas 1 et 2 de notre étude).

V - LES EXAMENS PARACLINIQUES

a) Les examens biologiques classiques n'apportent aucun renseignement diagnostique : numération formule, vitesse de sédimentation, glycémie, iono, électrophorèse, BW, sont normaux, ou modifiés par des facteurs intercurrents. La ponction lombaire a été réalisée dans huit de nos observations pour le test au PROBENECIDE et le L.C.R. a toujours été normal du point de vue cytochimique. Une fois il existait une minime dissociation albumino-cytologique à 0,50 ce qui avait été noté par certains auteurs (STEELE 1972 -138- cas 3 et 11 - WEINMANN-151- CONSTANTINIDIS -30-). Les gammaglobulines quand elles ont été dosées étaient normales. Nous analyserons plus loin les résultats du test au PROBENECIDE.

b) Les examens radiologiques :

1) Les radios du crâne, du thorax et du rachis n'ont pas montré d'anomalie significative orientant le diagnostic.

2) L'artériographie carotidienne et la pneumo-encéphalographie gazeuse n'ont été pratiquées que pour un seul malade de notre série (cas n° 1). L'analyse de la littérature confirme la normalité de l'angiographie, que nous avons constatée. La P.E.G. révèle la plupart du temps une atrophie à la fois corticale et sous-corticale modérée, comme dans l'observation n° 1. Des auteurs signalent des complications au cours de cet examen :accentuation de l'hypertonie nucale (cas 1 de KISSEL -72-73-) voire troubles de vigilance avec tableau de mutisme akinétique prolongé (cas 2 de MESSERT -85-).

c) L'examen vestibulaire a été réalisé huit fois dans notre série : il a été trouvé normal trois fois ; dans trois observations, on notait une absence de réponse au Barany, aux stimulations mono ou bi-auriculaires ; deux fois l'électronystagmogramme objectivait des perturbations de type central. On retrouve des résultats identiques dans les cas rapportés de la littérature avec dans plus du tiers des cas, des modifications des épreuves caloriques à type d'absence totale de réponse ou de faiblesse de la composante rapide du nystagmus induit.

d) Chez deux de nos malades, a été réalisé un électromyogramme (cas 6 et 7) qui ne montrait pas d'anomalie particulière.

e) Un transit isotopique avait été pratiqué chez un malade de CAMBIER (cas n° 8 de la thèse de COUET -34-) objectivant un petit retard de résorption mais l'enregistrement des pressions sur 24 heures était normal.

f) Nous étudierons les modifications électroencéphalographiques dans le chapitre consacré aux modifications de la vigilance.

Ainsi, aucun examen paraclinique n'apporte d'élément diagnostique spécifique. Seuls l'enregistrement du sommeil et l'analyse des catabolites des monoamines dans le liquide céphalo-rachidien au cours du test au PROBENECIDE, ultérieurement commentés, permettent d'approfondir les mécanismes lésionnels, en particulier au niveau des substances réticulées du tronc cérébral.

VI - LE TRAITEMENT

La thérapeutique du syndrome de STEELE-RICHARDSON n'est que symptomatique et généralement décevante. Dans notre série, deux médicaments se sont avérés partiellement et transitoirement efficaces - la DOPA associée la plupart du temps à l'inhibiteur de la décarboxylase, et l'AMANTADINE.

Sur nos 10 observations, 8 malades ont été traités soit par la L-DOPA (obs. n° 1 : 2,50 g de DOPA), soit par DOPA et inhibiteur de la décarboxylase à des doses variant entre 300 mg et 1,50 gr. Chez cinq d'entre eux ont été améliorés transitoirement les signes "parkinsoniens" de la maladie : l'hypertonie, l'akinésie, les troubles de la marche, parfois la dysarthrie et les troubles de déglutition, ont été sensibles au traitement, à la différence des signes oculaires, de la dystonie nucale, des troubles intellectuels et des signes de la série pseudo-bulbaire. Jamais nous n'avons observé de modification nette des signes oculaires comme dans 2 observations de KLAWANS H.L. et RINGEL -76-.

Si l'efficacité de la DOPA et de l'AMANTADINE nous a semble limitée, à certains signes de la maladie et pendant quelques mois seulement (obs. n° 2-5-4), il est surprenant que chez deux malades, le sevrage de ces deux médicaments ait été très mal supporté avec l'apparition de troubles majeurs du tonus et d'un état confusionnel réversibles à la reprise du traitement qui avait été interrompu pour la réalisation de l'enregistrement polygraphique (obs. 4 et 5).

Deux malades ont été améliorés par l'AMANTADINE seule à des doses voisines de 300 mg (obs. 4 et 5) pendant les premiers mois de la maladie. L'AMANTADINE agit sur les mêmes symptômes que la DOPA à laquelle elle a été ultérieurement associée chez deux malades avec un gain thérapeutique.

Nos résultats sont analogues à ceux décrits dans la littérature et qu'un tableau emprunté à KLAWANS résume. La DOPA est généralement active sur l'hypertonie, l'akinésie et moins constamment sur les troubles de la marche, de déglutition, et de phonation. Cette efficacité ne dure que quelques mois à 1 ou 2 ans dans les meilleurs cas, avant que les symptômes n'échappent au traitement. Certains signes sont d'emblée et constamment rebelles : les signes oculaires, les troubles de vigilance, les modifications intellectuelles, du sommeil, et les signes de la série pseudo-bulbaire.

Nous analyserons, dans le chapitre consacré au test au PROBENECIDE les corrélations possibles des résultats de la DOPA avec le taux de l'H.V.A, métabolite de la DOPAMINE, et les hypothèses pathogéniques expliquant une efficacité de la DOPA dans la maladie ainsi que les causes possibles de ses échecs.

AUTEURS	CAS	AGE et SEXE	DUREE DES SYMPTOMES EN ANNEES	DOSE DE L-Dopa gr/kpir	SIGNES PARKINSON-NIENS	OPHTALMO-PLEGIE	RIGIDITE DYSTONIQUE DU COU
Wagshull et Daroff	1	69 f	1	5	inchangé	inchangé	inchangé
	2	75 m	2	6	amélioré	inchangé	inchangé
Gilbert et Feldmann	3	62 m	2	7	inchangé	inchangé	inchangé
Sacks	4	65 m	10	9	inchangé	inchangé	inchangé
Jenkins	5	56 m	5	8	inchangé	inchangé	inchangé
Gross	6	67 f	3	3	inchangé	aggravé	inchangé
Renzi et Vignolo	7	64 m	3	5	amélioré	inchangé	amélioré
	8	62 m	4	6	amélioré	inchangé	inchangé
Mendell, Chase et Engel	9	52 m	12	17+	amélioré	amélioré	inchangé
Dehaene et Bogaerts	10	61 m	4	3,5	amélioré	amélioré	inchangé
Klawans° et Ringel	11-1	67 m	7	4	amélioré	aggravé	inchangé
	12-2	62 f	6	3,5	amélioré	aggravé	inchangé
	13-3	54 m	2	3	amélioré	inchangé	inchangé
Klawans	14	61	3	6	amélioré	inchangé	inchangé
	15	68	5	5,5	inchangé	inchangé	inchangé

+ L-Dopa et alpha-methyldopahydrazine

° Cas décrit à l'origine sous le n° 11 par Klawans (1969)

RESULTATS DU TRAITEMENT PAR LA L-DOPA CHEZ QUINZE MALADES

(d'après Klawans H.L. in "The pharmacology of extra-pyramidal movement disorders" 1973)

CHAPITRE III

NEUROPATHOLOGIE

Davantage que l'aspect classique des lésions brièvement rappelées, méritent d'être spécifiés les caractères de la dégénérescence neurofibrillaire, lésion élémentaire principale de la paralysie supranucléaire progressive (P.S.P.) et particulièrement ses aspects en microscopie électronique.

A - L'AUTOPSIE GENERALE ne révèle aucun élément significatif dans nos trois vérifications, ce qui est en accord avec les données de la littérature.

B - L'ASPECT MACROSCOPIQUE du système nerveux central est peu modifié :

Le cortex cérébral est le plus souvent normal. Sur 34 observations revues, dont 3 personnelles, on ne note une atrophie légère que dans cinq cas ; l'atrophie modérée du tronc cérébral semble plus fréquente (12 fois), globale ou localisée au mésencéphale, au pont ou au cervelet. L'atrophie de la lame quadrijumelle est particulièrement nette. La dilatation ventriculaire est trouvée à un degré modéré dans 16 cas.

A la coupe est fréquemment observée une décoloration partielle des zones pigmentées : locus niger et locus coeruleus (cas n° 1) ; certains auteurs ont noté une atrophie des colonnes antérieure et latérale de la moëlle (cas 4 de BEHRMANN - 12-).

Macroscopiquement, on ne retient donc qu'une dilatation ventriculaire modérée, une atrophie du tronc cérébral surtout au niveau de la calotte et, signe négatif important, l'absence de lésions vasculaires athéromateuses.

C - L'ETUDE HISTOLOGIQUE fait apparaître les deux traits caractéristiques de l'affection, qui en autorisent le diagnostic : la topographie très stéréotypée des lésions, et la qualité de celles-ci.

1) La topographie des altérations est très étendue et sera schématisée sur différentes coupes résumées sur un tableau. Ce qui est fondamental, c'est le respect du cortex ; toutes les lésions sont situées au niveau des noyaux gris centraux, des régions sous-thalamiques et du tronc cérébral.

a) Les lésions majeures concernent :

Les noyaux gris centraux : le pallidum surtout dans son segment interne ; la région sous-thalamique (corps de Luys, zona incerta, champ de Forel).

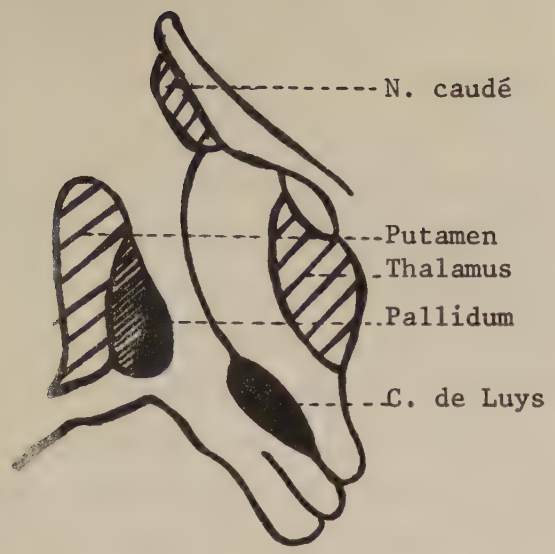
Le mésencéphale : les tubercules quadrijumeaux antérieurs sont touchés, alors que les tubercules quadrijumeaux postérieurs sont souvent respectés. Le maximum des lésions est observé au niveau de la calotte (région prétectale, péri-épendymaire, raphé médian, commissure blanche postérieure) ; l'atteinte de la formation réticulée mésencéphalique est constante (noyaux cunéiforme et subcunéiforme), ainsi que les lésions des noyaux de DARKSCHEWITCH et interstitiel de CAJAL qui respectent, en règle générale, les noyaux du III et du IV. L'atteinte du locus niger est habituelle, mais différente de celle que l'on observe dans la maladie de Parkinson, en ce sens que l'on ne voit pas de corps de LEWY dans la P.S.P.

La protubérance : la calotte est toujours pathologique avec des lésions du locus coeruleus souvent importantes, du raphé médian (photo n° 2) de la bandelette longitudinale postérieure dans dix cas sur 34. Les grandes voies sensitives et le faisceau pyramidal sont respectés. On observe un certain degré d'atrophie des noyaux du pont.

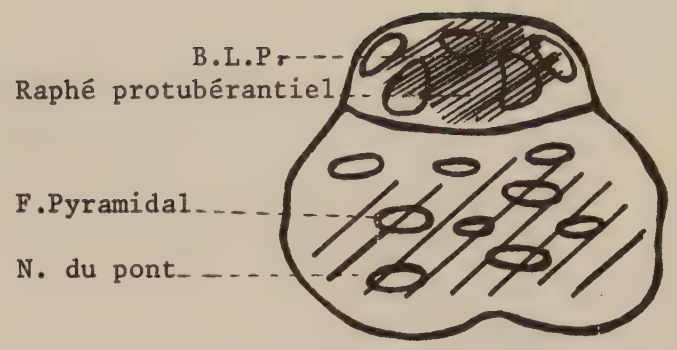
Le cervelet : le noyau dentelé est atteint, alors que le cortex et les pédoncules cérébelleux ne montrent pas d'anomalie dans la majorité des cas.

b) A côté de ces lésions majeures dont la topographie est très évocatrice, des modifications discrètes peuvent être notées au niveau des formations suivantes :

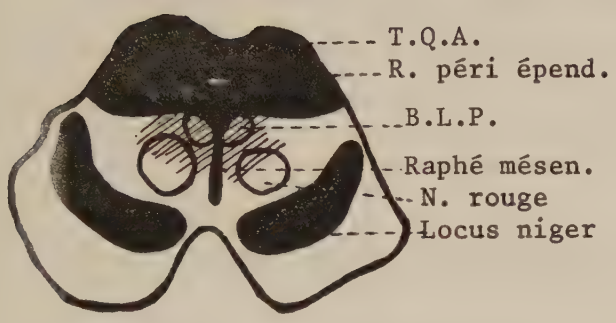
Hypothalamus, thalamus, striatum (putamen et noyau caudé), noyaux oculomoteurs (certaines publications font état d'une atteinte majeure des noyaux oculomoteurs ISHINO -64-), noyau rouge et région rétro-rubrale ; noyaux



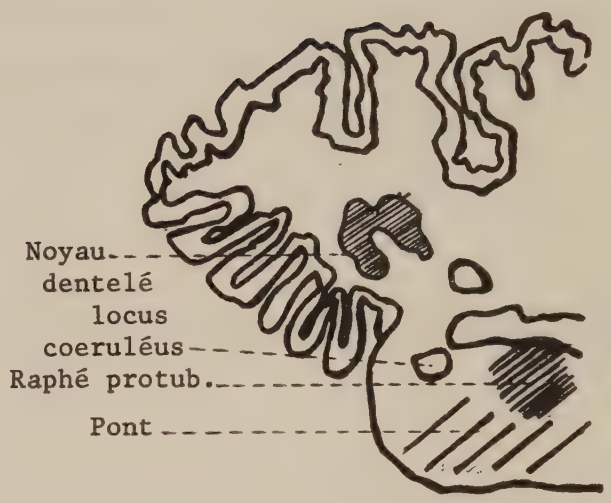
Coupe vertico-frontale passant par les noyaux gris centraux.



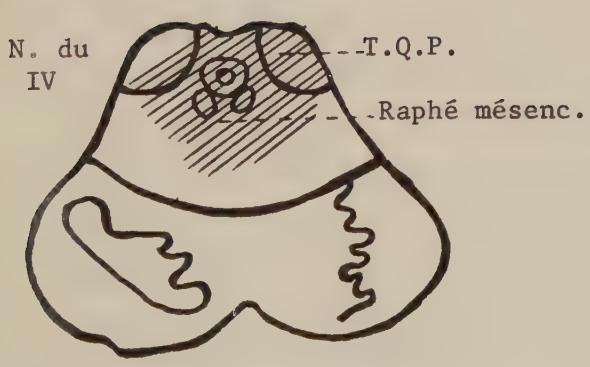
Coupe protubérantielle moyenne



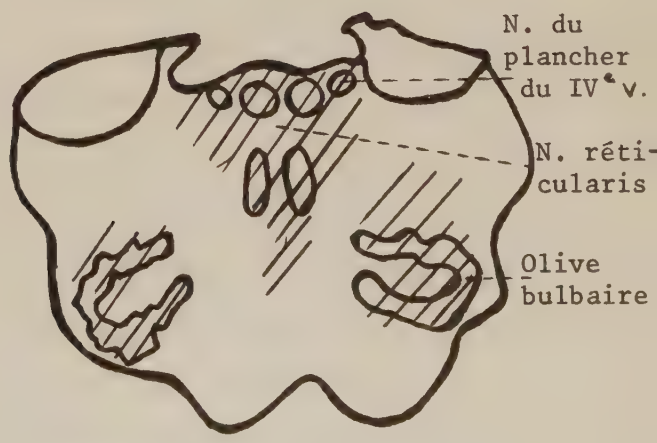
Coupe mésencéphalique haute.



Coupe protubérantielle basse



Coupe mésencéphalique basse



Coupe du bulbe

Légende : lésions importantes

lésions moyennes

lésions modérées

bulbaires (notamment les noyaux salivaires, vestibulaires, du X et du XII) ; olives bulbaires. La formation réticulée bulbaire est beaucoup moins lésée que la F.R. mésencéphalique et protubérantielle. Enfin dans certaines observations, ont été notées des modifications des cellules de Purkinje et des pédoncules cérébelleux supérieurs. La moëlle n'est touchée que dans dix observations de la littérature et de façon discrète au niveau des colonnes antérieures, des cordons postérieurs et du tractus intermediolateralis. Les racines sont constamment intactes.

c) Enfin, il reste en terminant à souligner l'intégrité de certaines régions et en particulier du cortex où nulle lésion spécifique n'est visible. On observe évidemment les modifications habituelles du cerveau âgé normal, avec chez certains malades une raréfaction neuronale, certaines altérations ischémiques et quelques plaques séniles, mais qui demeurent rares et en tout état de cause sans comparaison possible avec ce que l'on observe dans les démences séniles et préséniles.

2) La nature des lésions élémentaires en microscopie optique et électronique.

a) Modifications des neurones

1) La dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF) d'ALZHEIMER est la lésion type dans ses aspects en histologie classique et en microscopie électronique, dans sa signification pathogénique.

Eh histologie classique, spécialement sur les imprégnations argentiques (GLEES BODIAN , BIELSCHOWSKY) , la dégénérescence neuro-fibrillaire apparaît sous forme de trousseaux épais, allongés, groupés en "flammes", ou bien sous la forme de fins filaments enchevêtrés "en boules" ou en amas plus compacts, qui sont situés autour du noyau, le déplaçant fréquemment à un pôle de la cellule avec les corps de Nissl (photo n° 3). De nombreux qualificatifs ont décrit la dégénérescence neuro-fibrillaire : en "globe", en "écheveau de laine" (photo n° 4), en "virgule", en "hénin". Ces enchevêtrements sont fortement argentophiles avec les techniques de BIELSCHOWSKY ou de GLEES que nous avons utilisées. Ils sont visibles également, quoique moins nettement, sur les colorations standard à l'hématéine éosine, colorés alors en bleu pâle. Le rouge congo et le P.A.S. les colorent de façon variable. Histologiquement,

LOCALISATIONS DES LESIONS	D.N.F.	D.G.V.	Pigm.	P.N.	G.F.	Démyel.
Ecorce cérébrale	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Thalamus	+	(+)		(+)	+	
Hypothalamus	(+)	(+)			+	
Neostriatum	+	+		+	(+)	
Pallidum	+ +	+ +		+	+	+
Région sous-thalamique	+++	+ +		++	++	+
Région prétectale	+ +	(+)		+	+	
T.Q.A.	+ +	(+)		+ +	+ +	+ +
T.Q.P.	(+)			(+)	(+)	
Subst. grise periaq.	+ +	(+)		+ +	+ +	
Réticulée mesencephal.	+++	+		+ +	+ +	
Nx III, IV, VI	(+)	+	(+)	(+)	(+)	
N. Edinger-Westphal	(+)	+		(+)	(+)	
Noyau rouge	+	(+)	+	+	+ +	+
Locus niger	+ +	+ +		+ +	+ +	
Locus coeruleus	+ +	+ +		+	+ +	
Calotte protuberantielle	+	+	(+)	+	+	+ +
Nx du pont	+	+	+		+ +	
Nx bulbaires	+	(+)		+	+	
Olives bulbaires	+	(+)	(+)	+	+	+
Réticulée bulbo-pont.	+	+	(+)	(+)	+	+
Cellules de Purkinje	+	(+)	(+)	+	+	
Noyau dentelé	+ +	(+)		+ +	+ +	+ +
Pédoncules cerebelleux supérieurs	+				+	+ +
Moelle	(+)	(+)		(+)	(+)	(+)

(+) très légère et accidentelle
\+ légère et assez fréquente
\+ + importante et fréquente
+++ lésions très importantes

D.N.F. = dégénérescence neuro-fibrillaire
D.G.V. = dégénérescence granulo-vacuolaire
P.N. = perte neuronale
G.F. = Gliose fibrillaire
Demyel. = Demyélinisation.
Pigm. = Pigments intraneuronaux.

il est difficile de différencier la dégénérescence neuro-fibrillaire du STEELE-RICHARDSON de celle que l'on observe dans d'autres affections : il semble que les filaments y soient plus fins que dans le Parkinson post-encéphalitique, et la maladie d'ALZHEIMER, et qu'ils soient également moins argyrophiles que les dégénérescences neurofibrillaires du cortex de la maladie d'ALZHEIMER. La répartition des lésions de dégénérescence neuro-fibrillaire est celle que nous avons décrite plus haut. Un travail récent d'ISHINO -64- 1975, met en corrélation la présence des D.N.F. dans la formation réticulée du tronc cérébral avec le syndrome confusionnel et le syndrome hallucinatoire observé, et plus généralement démontre le parallèlisme entre le nombre de dégénérescences neuro-fibrillaires et la gravité de la maladie. L'auteur, qui a compté les neurones atteints de D.N.F., classe les zones par atteinte décroissante : le pallidum est le plus touché, puis la formation réticulée du mésencéphale, le pont, le bulbe, le locus coeruleus, le noyau rouge, le locus niger et la substance grise périaqueducale .

Les caractéristiques de la dégénérescence neuro-fibrillaire ont été précisées par la microscopie électronique, puisque les auteurs qui ont pratiqué cette étude dans la P.S.P. y ont montré l'individualité morphologique de la D.N.F. (POWELL et coll. -113- ROY et coll. -125-, TELLES-NAGEL -143-). Nous avons, sur deux observations, retrouvé les mêmes résultats : la D.N.F. apparait au microscope électronique constituée de paquets de fibrilles le plus souvent en "trousseaux" plus ou moins compacts (photo n° 5), ou sous forme d'inclusion fibrillaire ressemblant aux lésions de la maladie de Pick. Les fibrilles qui constituent l'enchevêtrement sont droites et de diamètre constant de 150 Å (photos n° 3,4,5). Leur région centrale est légèrement plus perméable aux électrons que les bords. Ces filaments sont stables après la mort et la fixation par le formaldéhyde. Les fibrilles s'accumulent souvent au contact du noyau,et semblentse continuer dans les prolongements neuronaux (photo n° 13). Entre elles, on observe des granules de lipofuscine, et des particules de 750 Å de diamètre (photo n° 3,4).

L'aspect des fibrilles de la D.N.F. du STEELE-RICHARDSON est différent, d'une part des autres D.N.F. (Parkinson post-encéphalitique, maladie d'Alzheimer) et d'autre part des neurotubules normaux.

En effet, les filaments que l'on observe dans la D.N.F. de la maladie d'Alzheimer, du Parkinson post-encéphalitique, de la démence sénile, du complexe de Guam, du syndrome de Down (mongolisme), de certaines S.L.A., ont une structure tubulaire de 200 à 220 Å de large, présentant des constrictions périodiques du diamètre le ramenant à 100 Å (WISNIEWSKI -153-). Ces constrictions régulières ("twisted tubules" des auteurs anglo-saxons) sont absentes dans les fibrilles de la P.S.P. Des études récentes ont montré par les techniques aux rayons X que le "twisted tubule" était en fait constitué d'une hélice composée de deux éléments entrelacés de 130 Å de diamètre. (WISNIEWSKI -153-). Cette structure en hélice n'apparait pas dans le Steele-Richardson. Les filaments neuro-axonaux sont également différenciables en M.E. des fibrilles de la D.N.F. du Steele-Richardson. Ils sont de diamètre plus faible, en général 100 Å, et plus denses aux électrons ; le neurotubule normal est également bien individualisé en ME : il est rectiligne de 240 Å de diamètre.
La signification de la D.N.F. est éclairée par diverses méthodes expérimentales qui permettent d'obtenir des D.N.F. tout à fait analogues à celle du Steele-Richardson en microscopie optique, mais différentes en électronique. Ainsi l'hypoxie chronique chez le chien (HORNET et NEREANTIV 1965 -62-) ; la carence en vitamine E au niveau des neurones de la corne postérieure de la moëlle cervicale chez le rat (quoique l'aspect soit ici assez différent de la D.N.F. typique) ; les lésions provoquées dans les noyaux de la corne antérieure de la moëlle du rat par l'administration d'I.D.P.N. (iminodiproprionitrile) ; mais l'aspect est également particulier, fait de trousseaux de filaments de 100 à 400 Å avec gonflements axonaux différents de la D.N.F. humaine (CHOU et HARTMANN -25-). L'utilisation d'inhibiteurs fusoriaux (vincristine, colchicine) a représenté un progrès par rapport aux techniques précédentes, car les lésions produites sont d'authentiques D.N.F. : la colchicine provoque sur cultures cellulaires la rupture du fuseau achromatique, des lésions du Golgi et des neurotubules avec accroissement des microfilaments de 60 à 80 Å du cytoplasme. ROBBINS et GONATAS (1964 -122-) admettent que la colchicine modifierait les tubules du fuseau de même que les neurotubules, interrompant le flux axoplasmique, et entrainant un gonflement cellulaire. Chez le lapin, WISNIEWSKI et TERRY (1967 -152-) ont observé des D.N.F. dans les neurones du tronc cérébral après injection de doses "minute" intrathécale de colchicine : en microscopie électronique l'aspect est celui d'une synthèse protéique accrue (agrégation de ribosomes, multiplication des pores cytoplasmiques), et on observe dans le cytoplasme une accumulation de neurofilaments de 100 à 140 Å avec de courtes ramifications latérales de 50 Å, au sein desquels se

trouvent des neurotubules de 200 Å. La vinblastine aboutit aux mêmes lésions. Donc ces inhibiteurs fusoriaux modifient la formation de neurotubules normaux, et induisent la production de neurofilaments anormaux. Il s'en suit une interruption du flux axoplasmique et une lésion neuronale qui peut devenir définitive.

L'aluminium permet également d'induire des aspects de D.N.F. proche de celle que l'on observe dans les affections humaines et analogue à celle induite par les inhibiteurs fusoriaux. Les dosages d'aluminium sur différents fragments encéphaliques de maladie d'Alzrheimer révèlent un parallélisme des taux trouvés avec le nombre de dégénérescences neurofibrillaires alors que cette relation n'existe pas avec les plaques séniles (D.R. CRAPPER 1976 -35-). Récemment, U. DEBONI -40- a démontré expérimentalement chez le lapin que l'injection répétée par voie sous cutanée de sels solubles d'aluminium induisait l'apparition dans le cerveau de D.N.F. L'aluminium est concentré dans la chromatine des neurones. L'auteur démontre ainsi que l'aluminium systémique peut traverser la barrière hémo méningée intacte et induire des lésions neuronales de D.N.F. analogues à celles obtenues par injection directe intra-cérébrale.

Dans tous les cas la D.N.F. induite par l'aluminium apparaît en microscope électronique formée de trousseaux de neurofibrilles de 100 Å de diamètre groupées en agglomérats neuronaux bien limités (SEIL et coll 1969 -134- DEBONI et coll 1976 -40-).

En somme, l'aspect de D.N.F. décrit en microscopie optique est précisé par la microscopie électronique qui permet de distinguer divers aspect analogues au microscope optique :

Le neurofilament normal de 100 Å de diamètre dense aux électrons ; le neurofilament anormal de morphologie légèrement différente provoqué par l'aluminium et les antimitotiques, et qui présente la caractéristique de ramifications latérales de 50 Å ; le neurotubule normal de 240 Å de diamètre non torsadé; le neurotubule torsadé de 220 Å, "twisted tubule" de la maladie d'Alzeimer, qui est en fait une hélice constituée de deux éléments entrelacés de 130 Å ; les structures filamenteuses et feuilletées très particulières (corps de Hirano) du complexe parkinson-démence de Guam, et de la maladie de Pick ; enfin, les neurofilaments anormaux du Steele-Richardson de 150 Å de diamètre dont la région centrale est plus claire, et qui sont rectilignes. On ne peut

dans aucun cas reproduire exactement les lésions du Steele-Richardson. Cependant quelque soit le type exact de D.N.F. observée, on peut se faire une idée du mécanisme de formation : toutes les expériences provoquent la mort cellulaire en interrompant le flux axonal, et surtout la composante rapide de ce transport, rôle dévolu au microtubule. Il est vraisemblable qu'un même mécanisme de lésion neuronale survient au cours du Steele-Richardson à la suite d'une perturbation initiale inconnue.

2) La dégénérescence granulo-vacuolaire (D.G.V.) est moins importante que la D.N.F. Elle est, comme la précédente, trouvée dans toutes les zones électives décrites plus haut, mais principalement au niveau du noyau rouge et des noyaux du pont. La D.G.V. constitue un aspect normal du vieillissement cérébral (75 % des cerveaux de plus de 80 ans au niveau de l'hippocampe). En microscopie optique, le cytoplasme contient des vacuoles arrondies de nombre variable (jusqu'à 20) et dont la taille mesure de 3 à 5 microns, avec au centre une particule argyrophile. En microscopie électronique les vacuoles sont constituées de matériel granulaire sans aucune composante fibrillaire, cerclées par une membrane et n'ayant aucune relation avec les neurofilaments et les neurotubules (photos n° 11,12,13). Dans le centre de la vacuole se trouve une particule nettement définie, hématoxylinophile et argyrophile de 0,5 à 1,5 µ de diamètre (photo n° 11). Morphologiquement, elles sont assez voisines des granules de lipofuscine, et autres lysosomes.

Il s'agit vraisemblablement d'une réaction non spécifique de la cellule que l'on trouve au cours de nombreuses maladies (maladie d'Alzheimer, complexe de Guam, sclérose tubéreuse de Bourneville), et dans le vieillissement normal ; on peut en rapprocher "la dégénérescence granuleuse" signalée par quelques auteurs.

3) Le dépôt de lipofuscine intra lysosomial est également habituel dans le vieillissement cérébral, mais nous l'avons noté avec une intensité particulière dans les neurones des régions sous-thalamiques touchées dans la maladie de Steele-Richardson. L'aspect est celui de granulations intra-neuronales, gris, verdâtres, osmiophiles en histologie classique, et que l'on identifie facilement en électronique en particulier dans les neurones dégénératifs.

4) D'autres aspects de souffrance neuronale peuvent être observés mais ils sont aspécifiques, , malgré leur localisation préférentielle aux zones caractéristiques de Steele-Richardson : chromatolyse, pycnose du noyau, gonflement neuronal etc...La perte neuronale qui est l'aboutissement de ces différents processus dégénératifs, est fréquemment observée, avec parfois visibilité de "cellules fantômes" et quelquefois persistance du seul enchevêtrement neurofibrillaire argyrophile (photo n° 3). Il est certain que la perte neuronale est maximale dans les régions où sont observées le plus de dégénérescences neuro-fibrillaires (région sous-thalamique, calotte mésencéphalique, TQA, calotte protubérantielle, locus niger, locus coeruleus, noyau dentelé).

b) Modifications axonales.

Tout processus dégénératif du neurone retentit sur l'axone en entrainant une démyélinisation de celui-ci, bien visible aux colorations habituelles de la myéline. Cette dégénérescence n'est pas toujours en rapport avec la lésion nucléaire. On l'observe sous la forme de démyélinisation dans le Steele-Richardson surtout au niveau de la moëlle, du pallidum, de l'anse lenticulaire, du faisceau central de la calotte, de la bandelette longitudinale postérieure, des pédoncules cérébelleux et du hile du noyau dentelé. Certaines observations font état de "torpilles" au niveau des axones des cellules de PURKINJE que nous n'avons pas retrouvées (CAMBIER -18- STEELE-138- BEHRMAN-12-).

c) Lésions de la névroglie

Les astrocytes des régionsoù s'observentles lésions neuronales, réagissent en proliférant et en se modifiant : la gliose fibrillaire qui correspond à ces modifications astrocytaires est assez diffuse et importante dans les zones les plus lésées de la maladie : au niveau des structures sous-thalamiques (corps de Luys), de la région tectale antérieure et prétectale, de la substance grise périaqueducale et de la formation réticulée mésencéphalique.

En microscopie électronique, la gliose fibrillaire nous est apparue nettement différente de la dégénérescence neurofibrillaire (photo n° 16). Certains auteurs ont noté une prolifération modérée de la glie de BERGMANN du cervelet. (observation n° 7).

A côté de l'astrocytose fibrillaire, on doit insister sur l'absence de réaction microgliale c'est à dire de réaction macrophagique (sauf dans les cas de BLUMENTHAL -14- et WEINMANN -151-). On observe dans certaines vérifications, des corps granuleux que des études récentes font dériver des cellules sanguines et qui accompagnent tout processus de démyélinisation ou destruction vasculaire. Enfin des figures de neuronophagie ont été exceptionnellement décrites (WEINMANN -151- BRUSA -17-).

d) Les lésions accessoires

Nous avons observé dans deux des trois vérifications, un grand nombre de corps amylacés (photos 14,15) dont on sait la banalité dans le cerveau sénile, sans qu'on sache exactement ses relations avec le vieillissement. Nous les avons trouvés, comme habituellement, dans la substance blanche périventriculaire et au niveau de la calotte mésencéphalique. D'une taille de 15 µ, ils n'ont pas les caractères tinctoriaux habituels de l'amylose bien qu'il soit admis que cette lésion est un dépôt d'amyloïde résultant de la dégénérescence de presque tous les éléments du cerveau (SCHADE et FORD 1967). Une mise au point récente de TAKAHASCHI (142) précise l'aspect en microscopie électronique des substances amyloïdes visibles dans le système nerveux ; les corps amylacés s'observent dans le cytoplasme des astrocytes, et les corpuscules de Lafora qui ont le même aspect en microscopie électronique, sont situés dans le neurone ou ses prolongements. L'aspect de cette dégénérescence amylacée intra-neuronale est différent en ME de la D.N.F. (photos n° 14,15).Mais l'accumulation des corps amylacés n'est spécifique d'aucune affection, et ne représente qu'un aspect de dégénérescence du neurone. En microscopie électronique le corps A. apparaît constitué d'une structure fibrillaire enchevêtrée avec une membrane limitante. Nous avons observé des structures granulo vésiculaires tassées entre la membrane et le matériel fibrillaire photo n° 14).

Des plaques séniles sont parfois décrites. Nous n'en avons pas observé dans nos trois cas. Selon Steele, cette découverte est fortuite, et doit être interprétée comme dépendante de l'âge du patient uniquement.

Un état criblé, c'est à dire un élargissement des espaces périvasculaires, est parfois mentionné, mais est également banal chez le sujet âgé (observation 1). La même remarque s'applique à la Sclérohyalinose des vaisseaux que nous avons retrouvée (observation 2).

Une légère réaction inflammatoire a été observée par quelques auteurs (cas 2 de BEHRMANN -12-, cas 2 de Steele) avec présence de cellules lymphocytaires périvasculaires. La rareté de ces observations retire à cet aspect toute signification, d'autant qu'on le sait possible dans des zones histologiquement normales.

La présence de corps de Pick trouvés en microscopie électronique par TELLEZ NAGEL -143- dans des zones où l'on observait le plus de D.N.F., repose le problème de la nature de ces inclusions, et de leur rapport éventuel avec la D.N.F. SCHOCHET -129- précise que le corps de Pick en microscopie électronique est constitué d'un agglomérat de particules enserrées entre les neurofilaments. Ces particules ont le même aspect que les ribosomes du réticulum endoplasmique Par ailleurs la section expérimentale des axones entraîne un gonflement du perikaryone avec une prolifération des particules de R.N.A. et des neurofilaments, voisine de celle du corps de Pick.

POWELL -112- décrit également en microscopie électronique, des corps de HIRANO juxtaneuronaux et des particules sphéroïdes denses aux électrons dans les neurones lésés que nous n'avons pas observés. Le corps de Hirano, d'après cet auteur, apparaît fait d'amas denses intraneuronaux de filaments parallèles de 100 Å de diamètre en microscopie électronique, alors qu'en optique il apparaît comme une inclusion sphéroïde ou en "virgule" le long du neurone. POWELL en trouve surtout au niveau du locus niger. On sait la fréquence des corps de Hirano dans d'autres affections : complexe de Guam, maladie de Pick et d'Alzheimer, démence sénile. Le corps de Hirano ressemble comme le corps de Pick, aux proliférations de neurofilaments et à la dégénérescence des vésicules synaptiques observés expérimentalement après section axonale.

SYNTHESE ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Ainsi, les lésions observées au cours de la P.S.P. sont-elles suffisamment typiques dans leur caractère élémentaire et dans leur localisation pour que le diagnostic anatomopathologique soit aisé. Il reste au delà du diagnostic, un grand nombre d'incertitudes dans les mécanismes qui président à la souffrance et à la dégénérescence neuronale : le matériel fibrillaire, accumulé dans les neurones et dont la microscopie électronique a permis la

description précise, correspond-il à la synthèse de nouvelles protéines fibrillaires anormales par le neurone lésé ? ou bien s'agit-il de la modification du matériel fibrillaire normal préexistant dans le neurone ? Dans les deux hypothèses, la lésion neuronale initiale est inconnue. Est-elle dégénérative ou résulte-t-elle d'une agression virale comme le suggère la similitude avec les lésions de la D.N.F. du Parkinson post-encéphalitique ?

L'interprétation des corps de Hirano, des corps de Pick, parfois observés dans la P.S.P. est également mal aisée. Mais tous ces aspects sont reproductibles expérimentalement, et témoignent à l'évidence d'une souffrance neuronale aspécifique avec modification de ses composants habituels en particulier des neurotubules.

En définitive, le diagnostic différentiel anatomopathologique peut se poser avec le Parkinson post encéphalitique (cf. CHAVANY -24) avec certaines atrophies pallidonigroluysiennes (CONTAMIN - NICK et coll 1971 -31), et enfin avec les démences séniles (Thèse de COUET -34-).

Cette dernière éventualité, peut être rapidement éliminée puisque dans le Steele-Richardson, le cortex est intact et que les lésions sont sous-corticales. Le problème théorique pourrait se poser en cas de formes de passage que nous n'avons jamais rencontrées, ni dans notre expérience personnelle, ni dans la littérature.

Le problème du Parkinson post-encéphalitique est également théorique et ne se pose pas en pratique, étant donné le caractère très précis de l'anamnèse de la maladie de Von Economo. Mais l'intérêt théorique est grand puisque la ressemblance des lésions anatomiques, incite à chercher un mécanisme commun, en l'occurence viral, aux deux affections. D'un point de vue strictement neuropathologique, les lésions du Parkinson post-encéphalitique sont très voisines de celle du Steele-Richardson, au point que CHAVANY avait publié le premier cas de l'affection comme maladie de Von Economo. FENYES (1921) fut le premier à décrire l'existence de dégénérescences neurofibrillaires, lésion élémentaire du Parkinson post encéphalitique. Nous avons vu que la microscopie électronique a permis de la différencier de celle du Steele Richardson, qui a des caractéristiques ultra-structurales un peu différentes. Le locus niger est constamment atteint dans le Parkinson post-encéphalitique, avec des lésions importantes à type de dépopulation neuronale intense et de gliose massive.

On trouve du pigment mélanique extra-cellulaire. Les images de dégénérescence neurofibrillaire en imprégnation argentique apparaissent "en boule" ou en "flamme" pratiquement analogues au microscope optique à celles du Steele-Richardson. On n'observe de corps de Lewy dans aucune des deux affections. Le locus coeruleus et le noyau dorsal du vague sont touchés de façon variable et inconstante. Par contre les altérations de la substance réticulée mésencéphalique sont fréquentes et intenses très voisines de celles que nous avons décrites dans le Steele-Richardson : ESCOUROLLE les retrouve dans 12 de ses 13 cas, avec dans 6 cas, une véritable atrophie de la calotte avec disparition neuronale, gliose, et nombreuses D.N.F. dans les formations médianes (nucleus centralis superior, supratrochlearis, pontis centralis, oralis). Les noyaux gris centraux sont diversement touchés : le globe pâle est parfois normal, mais une perte neuronale modérée avec gliose parait plus fréquente que dans la maladie de Parkinson idiopathique. Le putamen, noyau caudé et le thalamus ainsi que les noyaux sous-thalamiques sont normaux, ce qui différencie nettement le Parkinson post-encéphalitique du Steele-Richardson quant à l'atteinte de ces structures. Le cortex cérébral n'est également le siège que de lésions associées et aspécifiques.

On ne peut donc manquer d'être frappé de la similitude des lésions élémentaires et de la topographie de celles-ci ; la principale différence anatomopathologique entre les deux affections est représentée par l'intégrité du striatum et des noyaux sous thalamiques dans le Parkinson post-encéphalitique.

Les atrophies pallidonigroluysiennes posent également la question nosologique de leur parenté avec le Steele-Richardson. Si la clinique en est différente, puisqu'on n'y observe pas de paralysie oculaire, les lésions dégénératives sont de topographie voisine : l'atrophie touche de façon majeure les pallidum, le locus niger et le corps de Luys, en respectant le cortex, et en touchant plus discrètement le putamen, le caudé et le thalamus (CONTAMIN 1971 -31-). Les lésions sont constituées de gliose, raréfaction et dégénérescence neuronales sans aspect de D.N.F.

En fait plusieurs affections dégénératives s'accompagnent d'une atteinte variable de ces trois structures, selon des combinaisons différentes, comme en témoigne le tableau que nous empruntons à CONTAMIN et coll.

	LOCUS NIGER	LUYS	PALLIDUM	PUTAMEN
Parkinson idiopathique	+ + +	0	+ segment externe	0
Parkinson post-encéphalitique	+ + +	0	+ +	+
Dégénérescence nigrostriée	+ + +	0	+ segment externe	+ + +
Atrophie familiale pallidale pure	0	0	+ + +	0
Atrophie pallidoluysienne pure familiale	0	+ + +	+ + +	0

La chorée de Huntington, le syndrome de Shy et Drager, certaines dégénérescences spino-cérébelleuses ou atrophies olivo-ponto-cérébelleuses peuvent s'accompagner de lésions dégénératives des mêmes régions.

Ainsi de nombreuses affections dont certaines ont un caractère familial et héréditaire, touchent les mêmes territoires que le Steele-Richardson. Aucune d'entre elles ne lèse également le mésencéphale en s'accompagnant des troubles oculaires de verticalité spécifiques de la maladie, à l'exception du Parkinson post-encéphalitique. La ressemblance des lésions pose évidemment la question de mécanismes étiopathogéniques communs, d'une prédisposition génétique possible, ou d'une vulnérabilité commune de certaines régions sous-corticales. Il est vraisemblable qu'un démembrement nosologique surviendra lorsque seront résolues ces différentes questions.

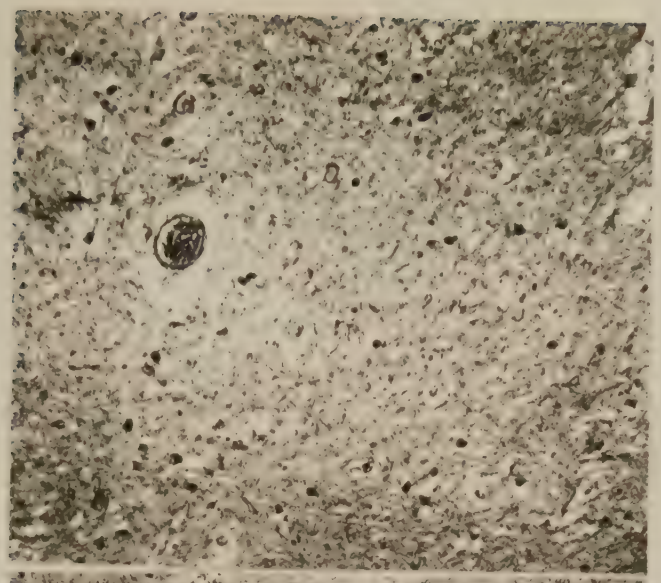
PLANCHE I : MICROSCOPIE PHOTONIQUE

Figure 1 : Gliose prononcée ; spongiose du neuropile ; déperdition neuronale importante.
Observation n° 1 (L. 14248). Corps de Luys, imprégnation argentique de Glees X 82.

Figure 2 : Aspects dégénératifs dans une population neuronale mieux conservée.
Observation n° 1. Raphé protubérantiel, imprégnation de Glees X 63

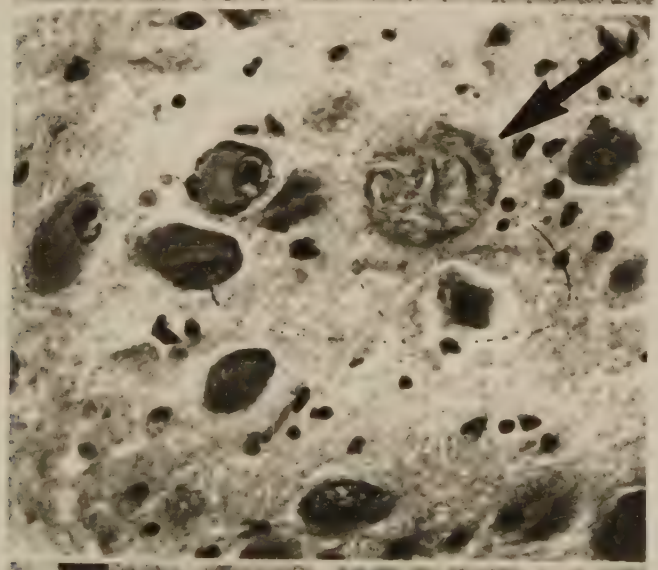
Figure 3 : Différents aspects histologiques des lésions neuronales élémentaires.
Observation n° 2 (L. 13528). Raphé protubérantiel, coloration H.P.S. X 400

Figure 4 : Détail. Coloration H.P.S. X 1000
D.N.F. typique "en boule".



1

2



3

4

PLANCHE II: ULTRASTRUCTURE DE LA DEGENERESCENCE NEUROFIBRILLAIRE.

Figure 5 : L'aspect le plus fréquemment rencontré réalise une accumulation de neurofibrilles sous forme d'épais trousseaux.
Observation n° 2. Neurone du noyau tegmentaire X 24300

Figure 6 : Les neurofibrilles sont ici dispersées uniformément dans le cytoplasme.
Observation n° 1. Neurone du locus niger X 16200

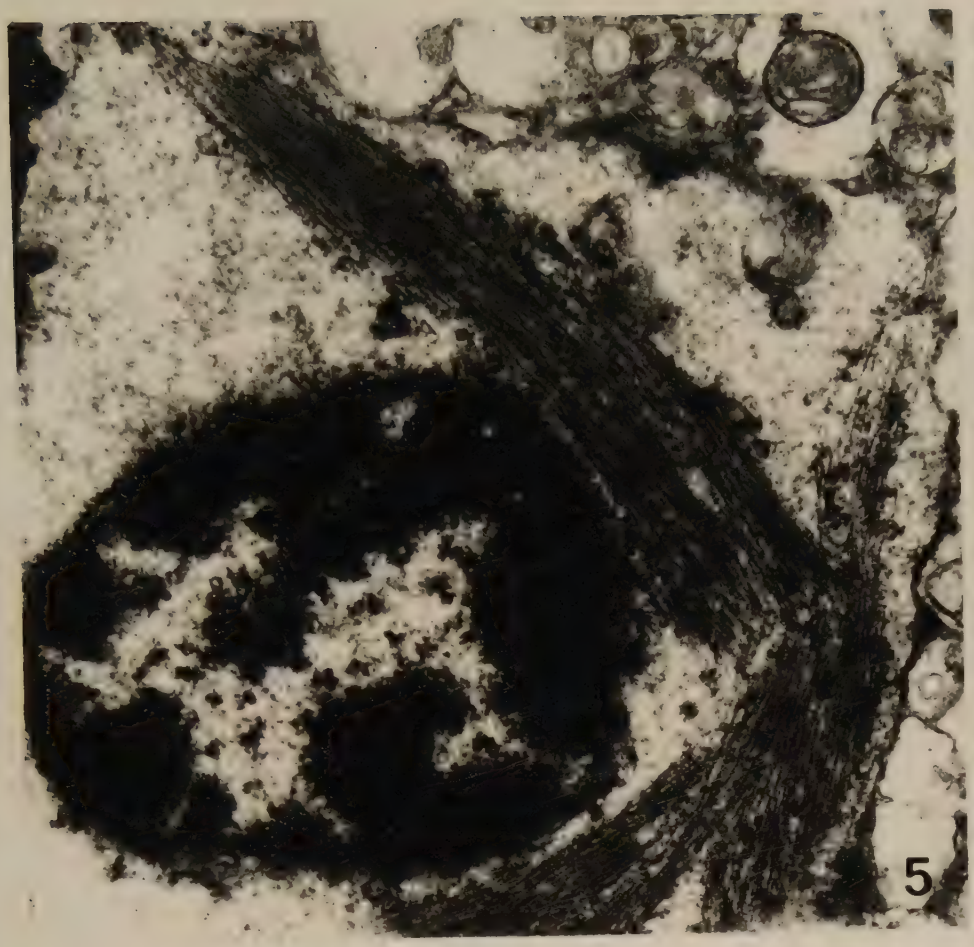
Figures 7, 8, 9 et 10 : Trois aspects différents des neurofibrilles dégénératives :

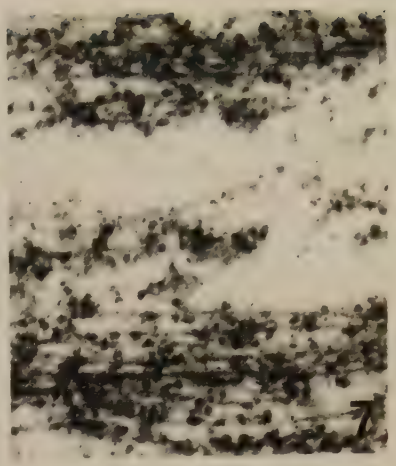
Fig. 7 : Fibrilles dispersées, constamment accolées à un matériel granulaire X 64800

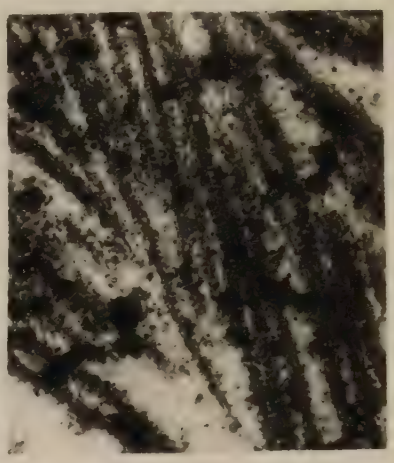
Fig. 8 : Ebauche de groupement par cinq ou six, de neurofibrilles parallèles. Le matériel granulaire est encore visible X 60900

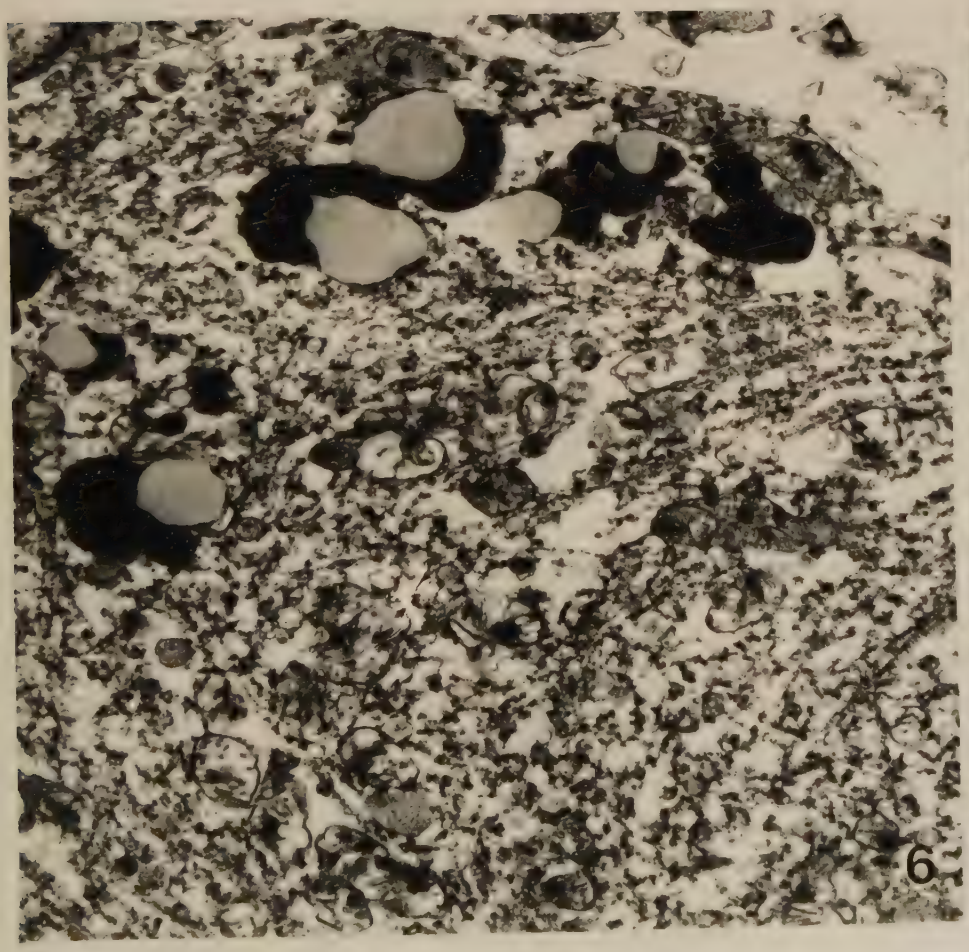
Fig. 9 : Groupement en épais trousseaux de neurofibrilles parallèles X 64800

Fig. 10 : Détail de la figure précédente X 173250


5


7




6

9

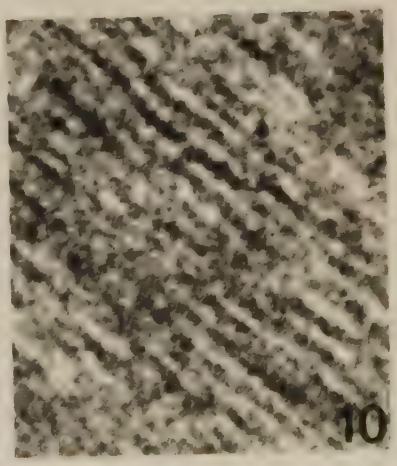
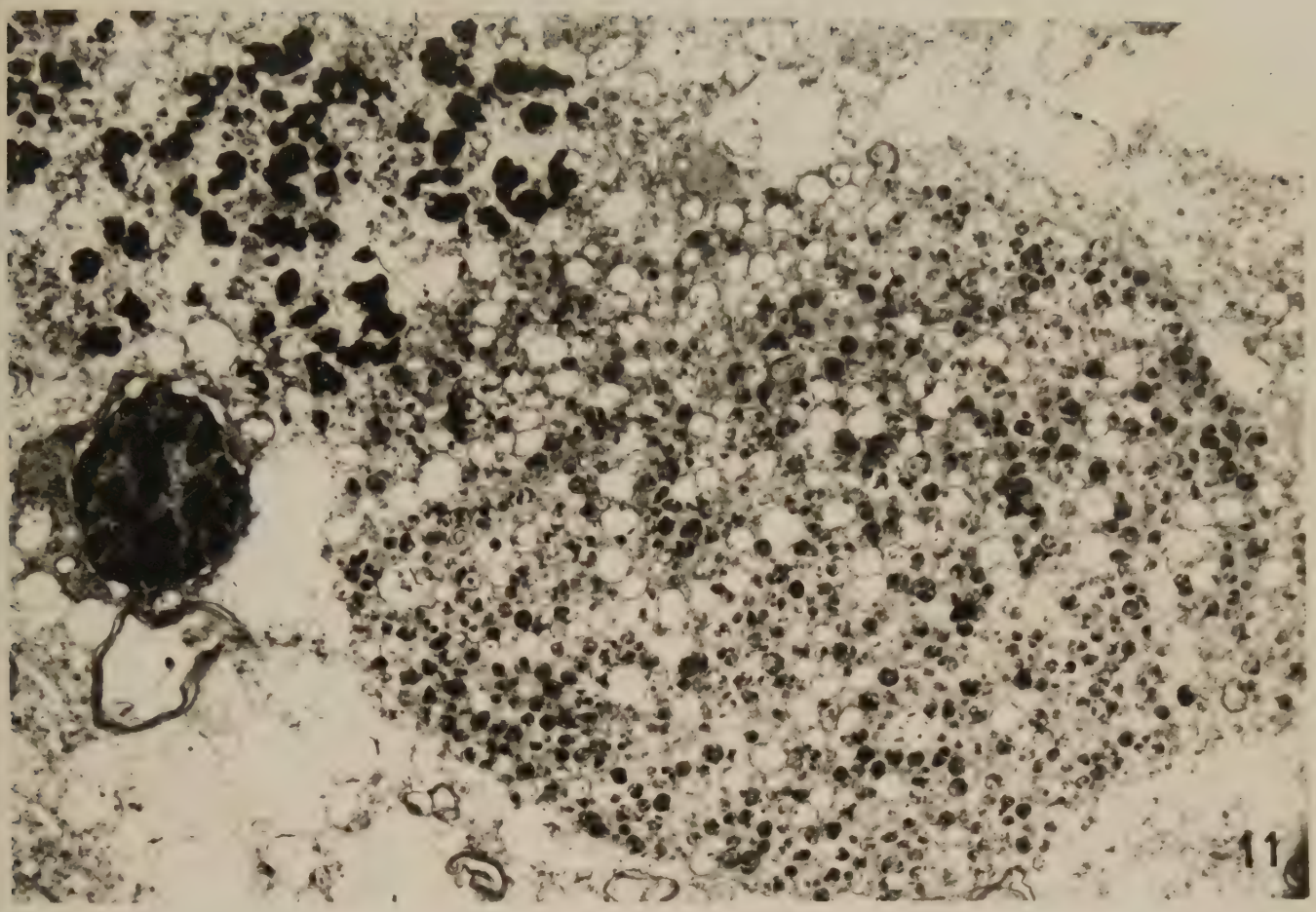

10

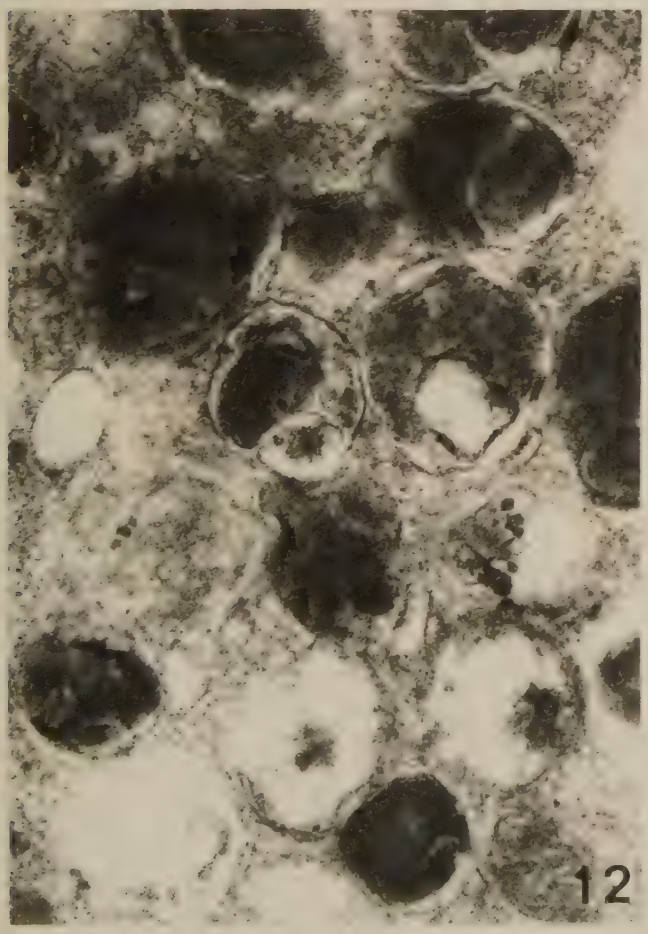
PLANCHE III : ULTRASTRUCTURE DE LA DEGENERESCENCE GRANULO-VACUOLAIRE.

Figure 11 : La plus grande partie du cytoplasme de ce neurone du locus niger est occupée par des formations vacuolaires à contenu hétérogène, constamment limitées par une membrane. Observation n° 2 X 7560

Figure 12 : Détail du matériel granulo-vacuolaire. Nette limitation par une membrane. Contenu de certaines vacuoles d'aspect assez proche de ce qu'on observe dans certaines lipidoses X 75600

Figure 13 : Prolongement neuronal présentant à la fois une dégénérescence neurofibrillaire et une dégénérescence granulo-vacuolaire. Obs. n° 2 X 20500


11


12

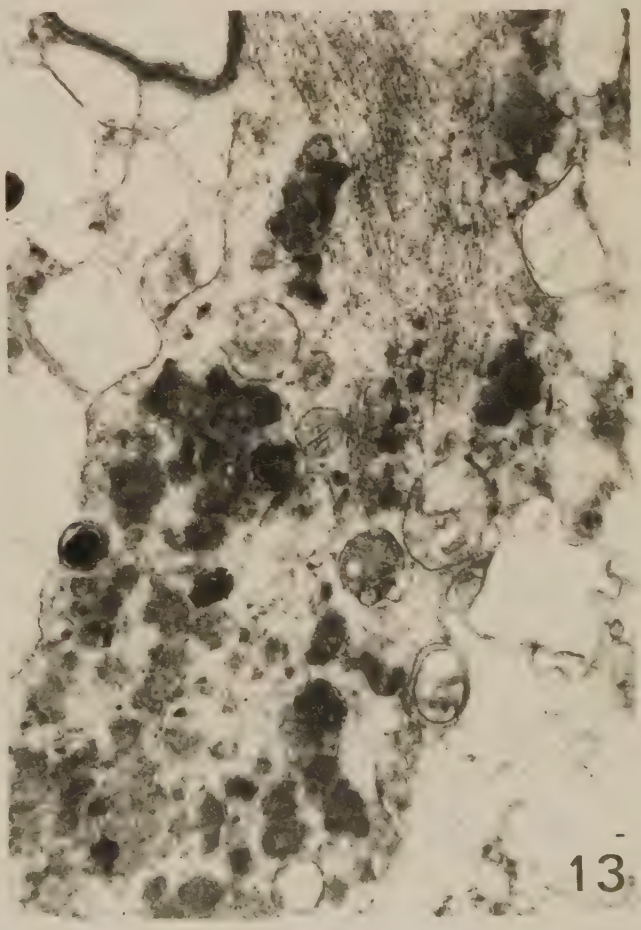
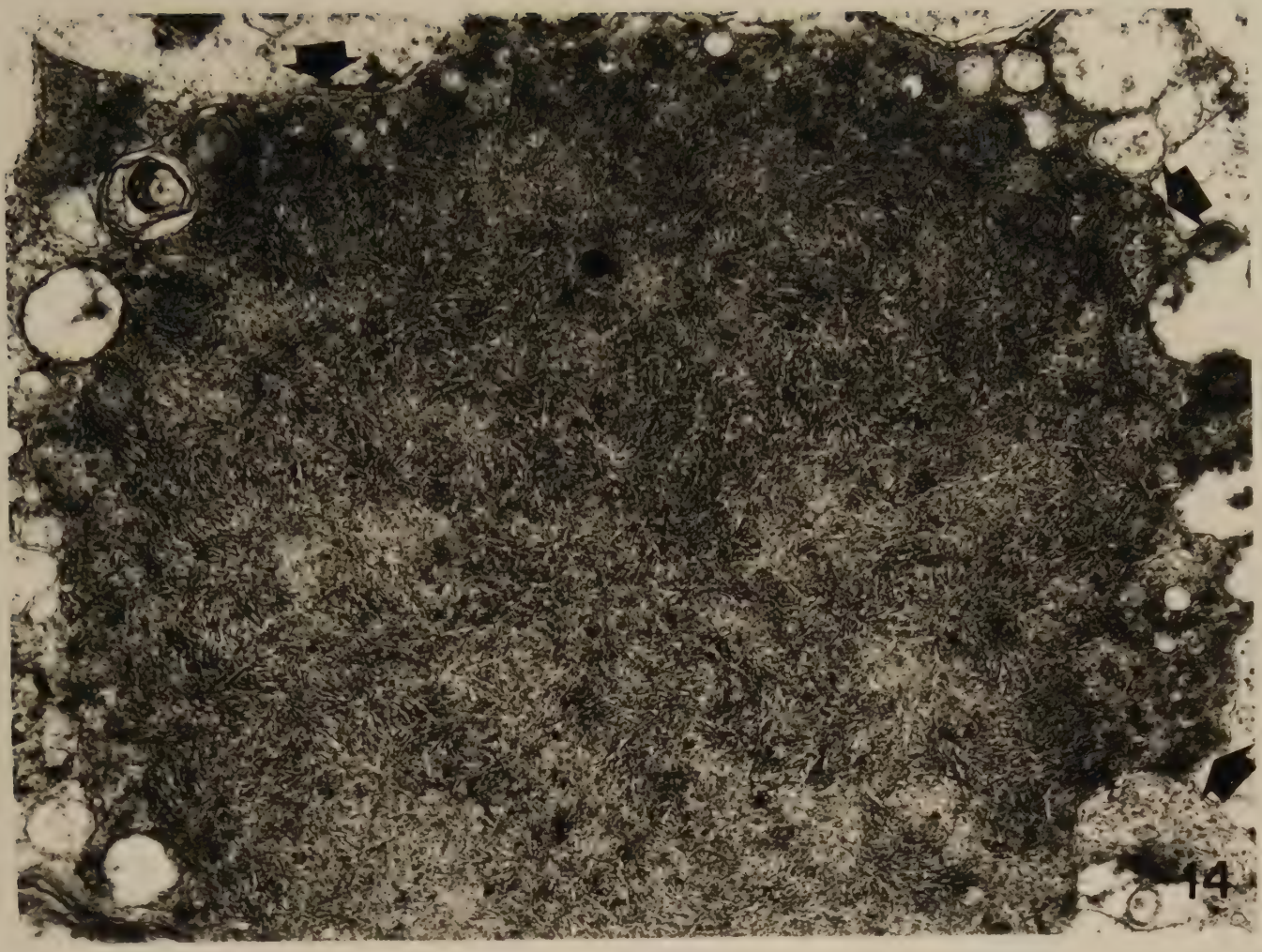

13

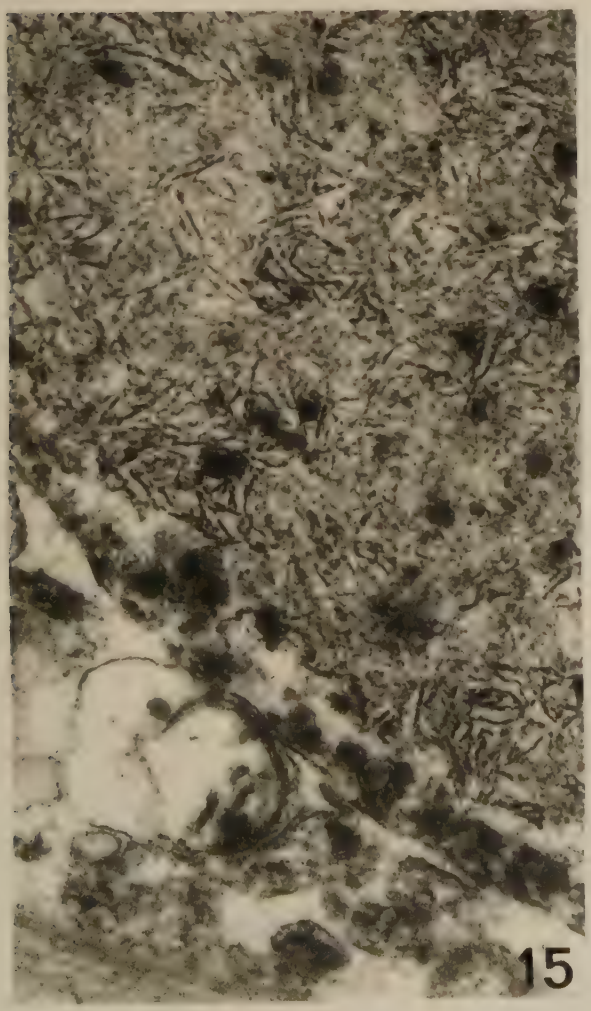
PLANCHE IV : ULTRASTRUCTURE DES CORPS AMYLACES ET DIVERS.

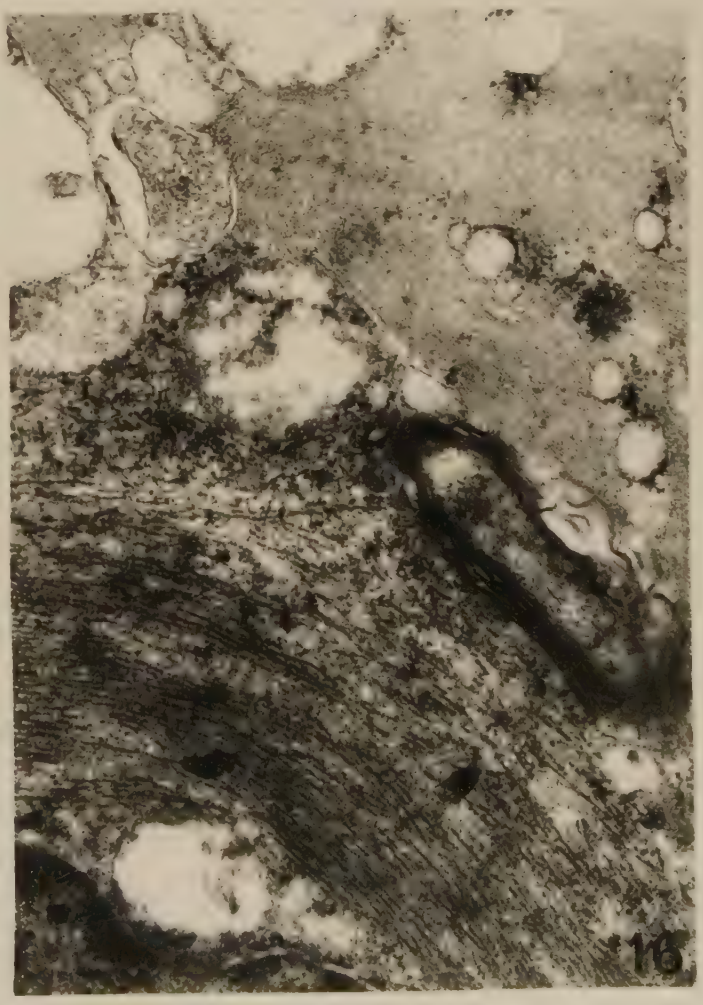
Figure 14 : Structure fibrillaire sans orientation précise, limitée par une membrane continue, du neuropile. On notera la présence de petits amas granulo-vacuolaires (flèches). Locus niger. Observation n° 2 X 30800

Figure 15 : Détail : disposition stellaire fréquente des fibrilles, sur un fond diffusément grenu. Présence de granules sous la membrane limitante X 81000

Figure 16 : La gliofibrillose astrocytaire réactionnelle présente une ultrastructure très différente de la dégénérescence neurofibrillaire. Observation n° 1 X 31500


14


15


16

C H A P I T R E IV

LES TROUBLES OCULAIRES

Les signes fonctionnels et les signes d'examen classiques sont parfaitement étudiés dans la littérature (ROUZAUD -124- PFAFFENBACH -110- Thèse de CRAUS -36- etc...). Aussi insisterons-nous plus particulièrement sur les données de l'enregistrement oculographique réalisé chez 6 malades et les essais de corrélation anatomo-clinique.

A - LES SIGNES VISUELS SUBJECTIFS.

Ils ont été observés dans la moitié de nos observations comme mode de début, en général associés à d'autres manifestations déjà décrites. La revue de la littérature fait apparaître qu'ils existent initialement dans le quart des observations. Ils sont multiples et amènent souvent à des changements itératifs de lunettes avant que le diagnostic ne soit fait. Certains sont peu spécifiques et ont été signalés par PFAFFENBACH 1972 -110- : ce sont la photophobie, une sensation de brûlure oculaire avec yeux rouges en rapport avec la rareté du clignement, parfois même une blépharite ; d'autres, chez ces patients à vision par ailleurs normale, sont en relation directe avec la paralysie supranucléaire : ce sont les troubles de lecture, en particulier la diplopie de près et l'impossibilité de lire le bas des pages (rencontrée cinq fois dans notre série), ainsi que les difficultés, qu'entrainent dans la vie courante, les paralysies de l'abaissement du regard : tous les patients ont des difficultés à la descente des escaliers et à la marche, des difficultés à prendre les aliments situés dans la partie proximale de l'assiette.

Ainsi, une série de signes oculaires doit alerter : le temps écoulé entre les premières manifestations subjectives et le diagnostic du syndrome de Parinaud, est variable entre quelques mois et trois ans chez un malade (obs. n° 6).

B - LES SIGNES OCULAIRES DE L'EXAMEN CLINIQUE.

Au début, seule la verticalité est touchée. Il semble que la donnée classique d'une atteinte plus précoce de la verticalité vers le bas soit à revoir en fonction des études statistiques : sur une série de 50 malades, analysée dans la littérature, on note 19 atteintes de la verticalité vers le

haut, 17 atteintes prédominant sur la verticalité du bas, 11 atteintes globales. Dans notre série nous n'avons pas trouvé d'atteinte de la verticalité volontaire débutant par le regard vers le haut, par contre trois malades ont débuté leur maladie par une atteinte de la verticalité vers le bas. Mais l'atteinte de la verticalité vers le haut peut passer inaperçue davantage que l'abolition du regard vers le bas, qui est plus invalidante pour le malade, et plus spécifique de la maladie. La paralysie porte sur les mouvements volontaires et très souvent automatiques (mouvements de poursuite et nystagmus optocinétique) respectant les mouvements réflexes oculocéphaliques (d'origine vestibulaire et proprioceptive).

A la période d'état, l'atteinte de la verticalité volontaire est le plus souvent complète avec parfois une rétraction de la paupière supérieure, qui, jointe à la rareté du clignement, confèrent au malade cet aspect particulier bien décrit dans la littérature : "ce qui frappe quand on observe ces malades, c'est l'extraordinaire immobilité oculaire lorsque les fentes palpébrales restent ouvertes comme c'est habituel, et qui donne au visage une expression d'étonnement permanent".

A côté des mouvements volontaires de verticalité qui sont très précocément touchés, les mouvements de convergence sont également abolis dans 9 cas sur 10 pour notre série. Cette abolition de la convergence est responsable de la diplopie et de l'exophorie ; P. COUET ne retrouve cette atteinte que dans 5 des 10 cas de sa thèse.

Les mouvements de latéralité sont toujours conservés au début et ne sont atteints qu'au terme de quelques années d'évolution ; là encore la dissociation est caractéristique entre l'atteinte du regard volontaire et automatique et le respect de la voie réflexe oculocéphalique. Dans la majorité des cas, un petit nystagmus latéral horizontal est déclenché en position extrême: Ce nystagmus parétique est absolument non spécifique. Dans notre série, on notait trois conservations des mouvements horizontaux, trois déficits partiels et quatre suppressions complètes ce qui correspond à des stades différents d'évolution.

Les mouvements automatiques (fixation, poursuite et nystagmus optocinétique) sont abolis peu de temps après les mouvements volontaires. Nous avons eu l'impression qu'il existait chez certains de nos malades une exacerbation de la fixation fovéale, alors que les stimuli du champ rétinien périphérique sont peu efficaces. Le stimulus inefficace au niveau rétinien périphérique est fixé dès qu'il arrive à 10 ou 20° du champ central avec une convergence immédiate et une conservation de cette fixation que le malade a du mal à interrompre ; ainsi a-t-on l'impression d'une réduction du champ de vision.

Les mouvements réflexes ne sont par contre jamais atteints (sauf exception : cas 1 de BEHRMANN -12-.). Ils sont mis en évidence par la manoeuvre d'ALAJOUANINE après avoir demandé au malade de fixer devant lui, on baisse et on relève rapidement sa tête ; les globes oculaires se déplacent alors dans le sens inverse du mouvement de la tête. Ce phénomène physiologique est exacerbé dans le Steele-Richardson à tel point que lorsqu'on bouge la tête dans un sens, les yeux se déplacent automatiquement dans l'autre tels "des yeux de poupée " ("Dolls head phenomenon" des anglo-saxons). Quant au phénomène de Bell c'est à dire l'élévation des globes oculaires à la fermeture des paupières, il est souvent aboli quand on s'oppose à l'occlusion palpébrale. Les malades utilisent parfois spontanément ce phénomène, comme le malade de BARBEAU -8- qui, pour regarder vers le haut, fermait partiellement les paupières et se penchait en avant, utilisant ainsi une double composante réflexe pour suppléer au mouvement volontaire d'élévation, aboli.

Les paupières sont parfois rétractées ; beaucoup plus rarement des observations de ptosis et de blépharospasmes sévères ont été décrites, alors que ces anomalies sont fréquentes dans la maladie de Parkinson. Les signes négatifs sont également importants : l'acuité visuelle conservée ; les pupilles normales et réagissant correctement à la lumière ; dans une de nos observations, on notait un myosis (n° 5) qui a été retrouvé par certains auteurs (COUET -34- MORAX -90-) ; l'absence de convergence s'accompagne évidemment d'une perte du réflexe pupillaire d'accomodation ; le fond d'oeil ne montre pas d'anomalie, le champ visuel est également normal. Enfin, on n'observe pas d'ophtalmoplégie internucléaire ce qui correspond à l'intégrité de la bandelette longitudinale postérieure sauf dans 4 cas publiés (MASTAGLIA -83-). L'ensemble de ces signes est résumé dans un tableau emprunté à PFAFFENBACH qui analyse les troubles de 44 Steele-Richardson.

EXAMEN OCULAIRE DANS LA P.S.P.

(d'après PFAFFENBACH et coll.)

RESULTATS	Nombre de malades examinés	Nombre de cas positifs
Acuité visuelle	39	
20/25 - 14/21 ou mieux		37
Motilité oculaire :	44	
Mouvements conjugués :		
diminution du regard vers le haut		43
diminution du regard vers le bas		43
diminution du regard horizontal		
léger		20
sévère (tardif)		6
Ophtalmoplégie totale (tardive)		7
Mouvements complets (lents et saccadés)		1
Réflexe d'oeil de poupée :	33	
normal		31
diminué		1
absent		1
Réponses optocinétiques :	13	
verticales		
absentes		13
horizontales		
normales		5
diminuées		4
absentes		4
Strabisme	44	
convergent		5
hétérophorie importante		3
strabisme convergent		2
divergent		5
hétérophorie		1
strabisme divergent		1
divergence insuffisante		3
Troubles du mouvement oculaire	42	
mouvements oculaires désordonnés		15
secousses nystagmiques		14
mouvements conjugués oculaires lents		8
retour lent à la position initiale		4
tendance des yeux à rester dans la position initiale et malade tournant la tête pr fixer		4
Convergence	26	
diminuée		3
absente		23
Phénomène de Bell	13	
absent		13
Autres signes associés :		
blepharospasme		8
blepharite (chronique)		4
rétraction de la paupière supérieure		4
anisocorie		2
cataractes (baisse de la vision)		1
syndrome de Fuchs (baisse de la vision)		1

Finalement, la progressivité de l'atteinte est tout à fait exceptionnelle : les examens ophtalmologiques successifs montrent que, contemporaine des premiers troubles subjectifs, survient une lenteur des mouvements volontaires verticaux. Le délai entre les premiers symptômes oculaires et les premiers signes objectifs de paralysie de fonction s'étale souvent sur plusieurs mois, voire plusieurs années. Puis apparait la véritable paralysie supra-nucléaire avec disparition progressive du regard vertical et du phénomène de Bell qui lui est lié. Dans notre série, la perte de verticalité a plus fréquemment débuté par le regard vers le bas, et au début de la maladie nous avons toujours noté une meilleure réponse aux mouvements de poursuite qu'aux mouvements volontaires ; puis progressivement, la paralysie oculaire se complète atteignant les mouvements horizontaux volontaires puis automatiques, aboutissant finalement à une ophtalmoplégie volontaire et automatique complète qui contraste avec la conservation et l'exacerbation des mouvements réflexes. Dans certains cas, tous les mouvements sont abolis, y compris ces derniers avec anatomiquement une atteinte des noyaux oculo-moteurs. L'ophtalmoplégie complète précède de peu la mort (ISHINO -64-). Ainsi la variété des descriptions des troubles oculaires, dans nos observations et dans la littérature, ne correspond qu'à des stades évolutifs différents de la maladie.

C - L'ENREGISTREMENT OCULOGRAPHIQUE.

Technique : l'activité oculomotrice est enregistrée électromyographiquement en dérivations verticales et horizontales lors des mouvements volontaires imposés aux malades, lors des mouvements en réponse à l'apparition de cible lumineuse, lors de la poursuite d'une cible ou d'un pendule, au cours du nystagmus opto-cinétique et vestibulaire ; 6 malades ont été enregistrés avec cette technique.

L'électroculographie met en évidence une atteinte constante des mouvements oculaires rapides (mouvements saccadiques d'exploration volontaire, phase rapide du nystagmus optocinétique et du nystagmus vestibulaire) alors que les mouvements lents sont mieux conservés à l'exclusion des mouvements de convergence et de poursuite qui sont également modifiés.

FIGURE 1 : Mouvements d'orientation sur commande dans le sens horizontal vers la droite (D) et vers la gauche (G). Nystagmus parétique (NP).
(obs. 7) Constante de temps = 3 secondes.
En bas, enregistrement des mouvements verticaux avec un clignement palpébral (CI).

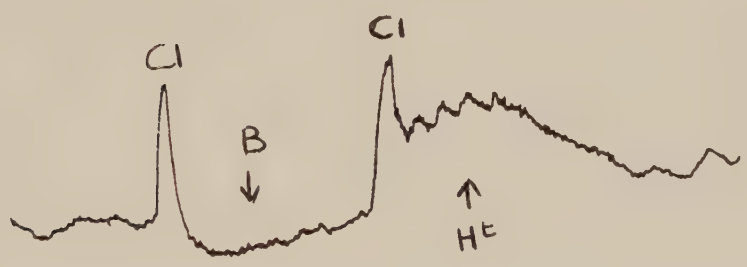


FIGURE 2 : Enregistrement de quelques rares mouvements verticaux sur commande avec disparition des saccades rapides.
(obs. 7)

FIGURE 3 : Poursuite verticale (obs. 7)
L'amplitude du mouvement est très faible.

FIGURE 4 : Poursuite horizontale (obs. 7)
Amplitude normale mais présence de saccades anormales.
(NP : nystagmus parétique).

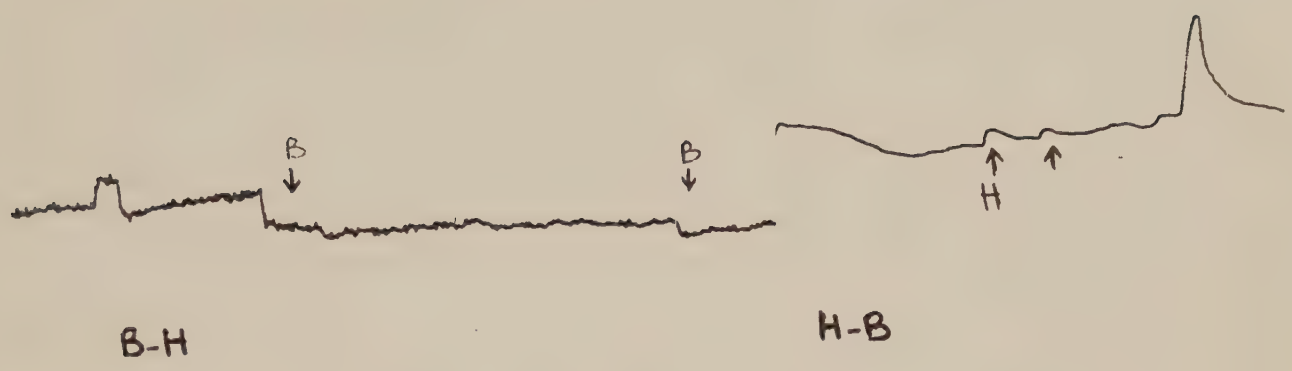


FIGURE 5 : Disparition presque complète des saccades et de la phase lente du
(Obs. 4) NOK, le tambour tournant de bas en haut (B - H) et de haut en bas (H - B). On enregistre que quelques saccades vers le bas (B) ou vers le haut (H) (constante de temps : 1 s).

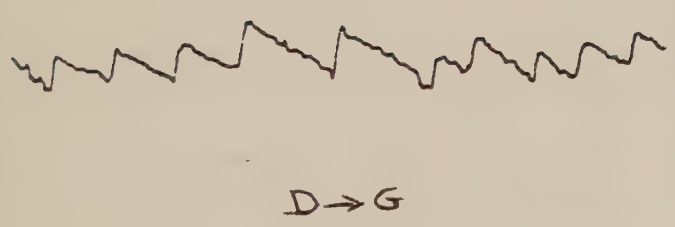


FIGURE 6 :
excellente conservation du NOK dans le sens horizontal (le tambour tournant de droite à gauche (D - G) et de gauche à droite (G - D) où les saccades sont moins régulières.

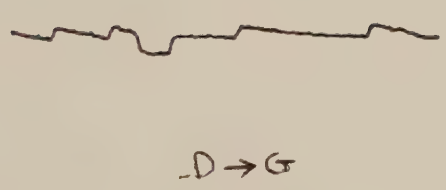


FIGURE 7 : modification du NOK horizontal : on n'observe que des petites
(obs. 7) saccades très anormales dans leur amplitude et leur durée. (stade évolutif avancé).

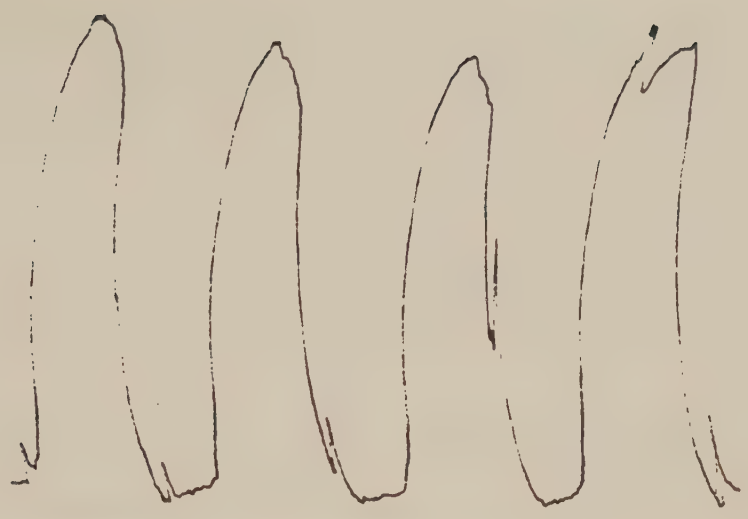


FIGURE 8 : Mouvements oculaires horizontaux
(obs. 4) lors de la rotation de la tête

FIGURE 9 : Flexion extension de la tête :
Phénomènes des "yeux de poupée"
on observe des mouvements réflexes
exacerbés sans aucune saccade.

1) Les mouvements oculaires volontaires sont enregistrés en demandant au sujet de regarder dans une direction déterminée dans le sens vertical, puis horizontal :

Les mouvements verticaux sont très raréfiés et de petite amplitude voire totalement absents ; on n'enregistre aucune saccade rapide et lorsque l'orientation se produit, elle se fait par des mouvements lents (Figure 1).

Dans le sens horizontal, le mouvement est initialement intact : on enregistre des saccades rapides avec parfois un nystagmus parétique (Fig. 1). Lorsque la maladie progresse, les mouvements horizontaux se modifient et présentent les mêmes perturbations que les verticaux.

2) Les mouvements automatiques comprennent les mouvements oculaires de recherche d'une cible, de poursuite et le nystagmus optocinétique.

Les mouvements automatiques de poursuite sont enregistrés en déplaçant lentement un objet préalablement fixé par le malade. Les deux yeux suivent habituellement l'objet en se déplaçant à la même vitesse angulaire ce qui maintient la fixation maculaire. Les mouvements automatiques de recherche d'une cible correspondent aux mouvements oculaires induits par la rétine périphérique et permettent la fixation.

Ces deux types de mouvements automatiques sont souvent perturbés dans les observations de Steele-Richardson, en général peu après les mouvements volontaires. La figure 3 illutre la perturbation des mouvements de poursuite verticaux du malade 7, alors que les mouvements horizontaux sont conservés avec un nystagmus parétique (figure 4). Le nystagmus parétique, appelé par MORAY "pseudonystagmus" est fréquemment observé et ne fait que traduire une lésion nucléaire débutante ; on l'observe donc au stade précédant la paralysie complète. MORAX -90- décrit également des "saccades ataxiques" dans les mouvements de poursuite. En effet comme on le voit sur les tracés (figure 4) le mouvement normalement régulier, est interrompu de saccades anormales; il est fragmenté comme si le retard du mouvement de poursuite était rattrapé par des saccades.

Le nystagmus optocinétique comporte deux composantes : un mouvement lent de poursuite, interrompu par une secousse rapide des yeux vers le côté opposé.Le nystagmus optocinétique vertical a toujours été très anormal : la perturbation de la phase rapide étant parallèle à la perte des mouvements saccadiques volontaires, et constituant même un des signes oculaires le plus précoce de la maladie. La suppression de la composante lente est également précoce et se ferait parallèlement à celle des mouvements de poursuite. Le nystagmus optocinétique horizontal est beaucoup mieux conservé et ne s'altère qu'au stade où les mouvements volontaires horizontaux sont touchés. Les saccades rapides horizontales du nystagmus optocinétique disparaissent alors, puis le nystagmus optocinétique s'abolit. Dans notre série, nous avons trouvé cette abolition dans 50 % des observations.

3) Les mouvements oculaires réflexes sont par contre remarquablement conservés :

Les déviations oculaires de compensation aux mouvements de flexion-extension de la tête, prenant naissance dans les labyrinthes et les récepteurs proprioceptifs des muscles du cou, sont normales, de même les réactions oculaires provoquées par les mouvements rotatoires : la rotation rapide de la tête, lorsque le sujet est placé dans l'obscurité devant un écran uniforme entraine la rotation des yeux du côté opposé. Si la rotation est maintenue, cette déviation lente est suivie d'une secousse rapide dans le sens contraire de la déviation lente : c'est le nystagmus vestibulaire "per-opératoire" qui s'atténue puis disparait. A l'arrêt de la rotation il se produit un nystagmus "post-rotatoire" dont la secousse rapide bat dans le sens contraire du nystagmus "per rotatoire".

Chez tous les malades enregistrés, comme on le note bien lors de l'examen clinique, ces différents mouvements réflexes sont non seulement conservés mais le plus souvent exaltés . Au cours des épreuves vestibulaires (rotatoire, calorique, galvanique) on ne voit pas de nystagmus à proprement parler parce que les secousses rapides ont disparu et sont remplacées par des mouvements plus lents comme les secousses du nystagmus optocinétique et les secousses volontaires. Mais il persiste une forte et persistante déviation oculaire dans le sens de la phase lente du nystagmus. Lors du test calorique unilatéral (Barany), la secousse lente exacerbée s'accompagne parfois d'un mouvement simultané de la tête. Dans la moitié des cas, les secousses rapides

du nystagmus induit ont disparu. Quand la stimulation vestibulaire, calorique est bilatérale, on observe dans la majorité des cas une déviation tonique des yeux vers le haut ou vers le bas sans nystagmus, c'est à dire sans phase rapide caractéristique.

4) L'enregistrement des mouvements oculaires verticaux et horizontaux au cours des tracés du sommeil, étudiés plus loin, fait apparaître qu'au cours du sommeil paradoxal les mouvements horizontaux sont présents, peut être un peu moins nombreux que pendant l'éveil, mais que les mouvements verticaux y sont par contre aussi raréfiés. Cette notion est habituelle dans la littérature[+] (PERENIN -109- JAKOBS) : chez le sujet présentant pendant l'éveil une paralysie de l'élévation du regard, ces auteurs montrent que pendant le sommeil paradoxal les mouvements des globes vers le haut dépassent exceptionnellement le méridien horizontal alors que chez le sujet normal les yeux sont situés au-dessus de ce méridien pendant un tiers du sommeil paradoxal.

5) En conclusion

En ce qui concerne les mouvements verticaux, l'enregistrement oculographique objective une disparition précoce de toutes les saccades rapides des mouvements volontaires et automatiques à un stade clinique ou l'on n'objective pas encore de paralysie de verticalité franche alors que le malade peut se plaindre de gêne visuelle. Tous les patients vus en début de la maladie avaient des réponses aux mouvements de poursuite meilleures que pour les mouvements volontaires, mais assez rapidement les deux catégories sont touchées. Le nystagmus optocinétique est rapidement modifié, la perte de la composante rapide étant contemporaine de la perte du mouvement conjugué volontaire du regard vertical ; la modification de la phase lente est, elle, associée à celle des mouvements de poursuite.

La latéralité est atteinte plus tard de manière plus partielle et les mouvements de poursuite restent souvent fragmentés mais de bonne amplitude pendant des années. Comme au niveau vertical, on observe d'abord une modification des saccades rapides du mouvement volontaire et du nystagmus optocinétique.

Les mouvements réflexes oculocéphaliques, et vestibulaires enregistrés lors de l'épreuve de Barany sont par contre remarquablement conservés mais avec disparition des secousses rapides du nystagmus vestibulaire. L'amplitude des mouvements réflexes oculocéphaliques est exagérée sur nos tracés, ce qui confirme l'impression clinique.

Les mouvements verticaux sont également absents lors de l'éveil et lors du sommeil paradoxal.

D - LES CORRELATIONS ANATOMO-CLINIQUES ET LES MECANISMES ETIO-PATHOGENIQUES.

1) Conceptions énoncées dans la littérature.

Pour expliquer l'atteinte oculaire, on peut évoquer soit un mécanisme dystonique accompagnant les autres troubles du tonus observés dans la maladie, soit on peut admettre qu'il s'agit d'une paralysie supra-nucléaire au sens strict par interruption des voies corticonucléaires ou atteinte de leur relais agissant sur la motricité oculaire.

La thèse dystonique a été défendue par ALAJOUANINE et coll. (2) qui les premiers ont évoqué la possibilité d'un trouble du tonus à l'origine d'une telle ophtalmoplégie : deux de leurs malades présentaient une abolition de la verticalité volontaire et de la convergence mais lors de certaines positions imprimées passivement à la tête en flexion ou extension, une motilité volontaire verticale réapparaissait permettant le retour du globe oculaire à partir du déplacement réflexe. De même CONSTANTINIDIS -30- pouvait de temps en temps faire suivre son doigt par son malade dans toutes les directions. MUSKENS -97- estime que certaines "paralysies des mouvements du regard sont en réalité des positions forcées du regard dans la direction opposée". Il est par ailleurs certain que l'évolution du trouble oculaire est très parallèle à celle de l'hypertonie surtout nucale comme le fait remarquer CAMBIER -19-.

Dans la ligne d'un concept paralytique JANICHEWSKY -66- pensait déjà, que ce n'étaient ni les noyaux oculomoteurs ni les tubercules quadrijumeaux antérieurs qui étaient responsables, mais la voie motrice cortico-sous-corticale qui était interrompue.

WERNICKE, devant l'intégrité des noyaux oculo-moteurs avait le premier proposé le terme de pseudo-ophtalmoplégie. D'autres ont préféré le terme d'ophtalmoplégie supranucléaire qui traduit le même phénomène. Au cours de l'évolution et dans certains cas seulement, les noyaux oculaires semblent pouvoir être touchés (BLUMENTHAL et MILLER - 14- ISHINO -64-). En fait, les observations où ces lésions ont été décrites sont exceptionnelles et STEELE -137, 138- estime que d'importantes lésions des noyaux du III peuvent ne pas s'accompagner d'atteinte de l'amplitude des mouvements de verticalité.

Finalement les deux thèses "paralytique" et"dystonique" sont réunies par CONSTANTINIDIS -30- qui estime que si la composante "dystonique" est le phénomène primordial, il existe de telles lésions mésencéphaliques qu'une composante paralytique associée est vraisemblable.

2) Conceptions actuelles.

D'abord s'impose un bref rappel des données actuelles concernant les voies des mouvements de verticalité avant tout impliquées.

La verticalité s'effectue grâce à la contraction des muscles droits supérieurs, droits inférieurs mais aussi des obliques. Les voies de verticalité volontaire d'origine frontale empruntent comme celle de la latéralité, la voie pyramidale aberrante de DEJERINE, partie spécialisée du faisceau géniculé, et la voie cortico-diencéphalo-mésencéphalique. Cette seconde voie décrite par BRUCHER -16- en 1964 traverserait le pallidum, la portion ventro-latérale du thalamus, la zone incerta, les champs H1 et H2 du Forel, le ruban de Reil médian; toutes les fibres véhiculant la motricité volontaire d'origine frontale, aboutiraient à la substance réticulée mésencéphalique, à la région prétectale, aux tubercules quadrijumeaux antérieurs, à la substance grise périaqueducale, aux noyaux de DARKSCHEWITSCH et CAJAL, et à la commissure blanche postérieure où elles décussent vers le tubercule quadrijumeau opposé.

Les voies d'origine occipitale, peut-être destinées plus spécialement à la verticalité automatique, ont été décrites par E. CROSBY chez le Macaca Mulata : le faisceau corticotectal interne descend dans la partie rétro-lenticulaire de la capsule interne, croise le pulvinar et se termine, pour cet auteur, dans la partie antérieure et interne des tubercules quadrijumeaux

antérieurs. Il est possible qu'une partie des fibres décusse par la commissure intercolliculaire, et que des fibres tecto-oculomotrices contournent la substance grisepériaqueducale et se terminent dans les noyaux oculomoteurs du III homo et controlatéraux.

A partir de ces données, il devient possible de préciser les corrélations anatomo-cliniques et de discuter le rôle des principales lésions de la maladie région par région, dans la responsabilité des troubles oculaires.

a) Rôle des lésions du prétectum.

Le prétectum est la région comprise entre la partie postérieure du thalamus et le toit du mésencéphale. La commissure postérieure en est l'élément principal, reliant de façon très complexe les noyaux oculomoteurs, et les différents noyaux de la région prétectale. Les noyaux de DARKSCHEWITSCH et de CAJAL situés dans la portion ventrale de la substance grise périépendymaire sont inclus dans cette région : ils se projettent vers les noyaux précédents et fournissent une grande partie des fibres commissurales (CARPENTER). SZENTAGOTHAI -140- a mis en évidence chez l'animal leur rôle fondamental dans la coordination des mouvements de verticalité. Cette région prétectale est particulièrement lésée dans la maladie de Steele-Richardson, en particulier la commissure postérieure et les noyaux de DARKSCHEWITSCH et CAJAL.

Le rôle de cette région dans les mouvements associés de verticalité est bien connu et explique en partie les perturbations observées dans la maladie : CHRISTOFF et al. -26- observaient dans les cas de paralysies complètes de l'élévation, l'atteinte constante de la commissure postérieure. Dans d'autres observations, la commissure blanche postérieure n'est pas lésée directement mais les noyaux de DARKSCHEWITSCH et CAJAL sont détruits de façon bilatérale ; ainsi toutes les paralysies totales de verticalité s'accompagnent d'une dégénérescence des fibres commissurales et d'une atteinte des noyaux interstitiels de la commissure postérieure.

L'hypothèse du centre de verticalité dans le colliculus supérieur est absolument éliminée depuis les travaux de PASIK -106- chez le singe : cet auteur a parfaitement décrit le syndrome prétectal, consécutif aux lésions de cette région dont l'analogie avec les perturbations oculaires du Steele-

Richardson est évidente ; on observe expérimentalement dans tous les cas, une paralysie des mouvements d'élévation du regard au delà du méridien horizontal. Cette paralysie est le plus souvent totale intéressant à la fois les mouvements spontanés, de poursuite, et de compensation à la flexion de la tête en avant, parfois aussi les mouvements syncinétiques à l'occlusion palpébrale. La convergence est totalement abolie chez 50 % des animaux de façon plus ou moins durable ainsi que les mouvements verticaux vers le bas.

Dans tous les cas la latéralité reste intacte. On observe souvent un nystagmus spontané de type convergent ou bien vertical ou horizontal. Dans certains cas apparaissent des mouvements anormaux d'une fréquence de 6 à 8 c/s en salves. Les stimulations opto-cinétiques ou vestibulaires révèlent une absence totale ou une perturbation importante du nystagmus vertical surtout vers le haut. Plusieurs des animaux présentent de façon permanente une rétraction des paupières supérieures, une perte du réflexe pupillaire, un blépharospasme, une modification posturale, principalement à type d'hyperextension de la tête en arrière. Selon PASIK, la responsabilité du syndrome incombe à la section de la commissure blanche postérieure et des noyaux interstitiels, présente chez tous les animaux.

L'analogie du syndrome prétectal avec les troubles oculaires du Steele-Richardson est troublante : paralysie du regard vertical, rétraction de la paupière supérieure, anomalie posturale en hyperextension de la tête. Mais le déficit oculaire expérimental est global affectant toutes les modalités du mouvement, et la préservation des mouvements réflexes du Steele-Richardson reste inexpliquée par ces expériences.

Plus récemment, DENNY BROWN 1976 -42- rapporte le résultat chez le macaque de la destruction expérimentale limitée du tegmentum médio-dorsal par rapport au noyau rouge et juste latéral au noyau interstitiel, un peu au-dessous de la commissure postérieure ; le tableau réalisé ressemble encore plus à celui que l'on observe cliniquement dans le Steele-Richardson : l'animal ne réagit à un stimulus visuel que lorsqu'il se dirige en face de lui et alors avec effroi. Il peut suivre un objet lorsque son attention est sollicitée et lorsque l'objet se meut lentement de 30 à 40° dans le sens horizontal, moins dans le sens vertical. Il peut regarder en haut si le cou est fléchi en avant et se sert spontanément de cet artifice. Les mouvements réflexes à la dorsiflexion de la tête sont conservés. Il

présente une grande difficulté à déplacer rapidement son regard quand il fixe un objet, et à suspendre cette fixation. On ne note aucun nystagmus optocinétique initialement puis l'animal récupère une réponse lente et spastique avec disparition des saccades rapides. Il conserve une réaction facio-vocale mais également lente et spastique. Lorsqu'une cible est située dans le champ périphérique, elle ne déclenche pas de réponse oculaire, par contre dès qu'elle arrive à 10° du champ central, la fixation est intense et anormalement persistante. L'animal présente en outre des troubles du tonus avec une hyperextension analogue à celle que nous avons décrite plus haut.

Il est clair qu'il existe au niveau du tegmentum mésencéphalique, dans la région rétro-rubrale et prétectale, un système contrôlant non seulement la motricité oculaire verticale, mais également les mouvements conjugués de la tête et des yeux, les réflexes posturaux, les réactions facio-vocales. Ce système anatomique comprend la substance réticulée mésencéphalique qui est reliée aux structures sous jacentes par de multiples connexions, en particulier à la formation réticulée pontique qui la prolonge à l'étage protubérantiel. La dissociation entre l'atteinte de la verticalité vers le haut ou vers le bas, donnée clinique que l'on sait habituelle au stade de début du Steele-Richardson, peut également corrélée à certaines données anatomiques. Elle a été décrite dès 1933 par A. THOMAS. Un des principaux travaux auquel nous nous référons est celui de CHRISTOFF 1974 -26- qui a repris 27 cas anatomiques de paralysie du regard vertical, et confirmé dans tous les cas, l'atteinte bilatérale du prétectum et de la commissure postérieure dans les paralysies vers le haut. Pour l'atteinte des mouvements vers le bas, l'auteur a montré que les lésions étaient plus ventrales, localisées à la région pré et latéro-rubrale du diencéphale. Ainsi on peut imaginer que la dégénérescence élective du fasciculus retroflexus entre le thalamus médian et le noyau rouge avec des lésions rétro-rubrales s'étendant jusqu'à la substance grise périaqueducale et incluant les noyaux de DARKSCHEWITSCH et CAJAL, ne se traduisent que par une paralysie de la verticalité vers le bas. A l'inverse lorsque les lésions dégénératives sont initialement prétectales, la paralysie concerne le regard vers le haut.

b) Rôle des lésions des formations réticulées du tronc cérébral.

Les structures mésencéphaliques impliquées dans le contrôle de la verticalité, essentiellement le prétectum, prolongent en haut les systèmes polysynaptiques qui règlent les mouvements horizontaux et comprennent la formation réticulée pontique paramédiane (F.R.P.P.). L'atteinte préférentielle de la verticalité dans le Steele-Richardson s'expliquerait par le niveau des lésions qui sont plus importantes à l'étage mésencéphalique et au niveau prétectal qu'à l'étage protubérantiel. Les formations réticulées (F.R.M. et F.R.P.P.) afférentées par les projections des voies corticonucléaires, régissent donc les mouvements volontaires et automatiques, et les phases rapides du nystagmus vestibulaire. Le rôle de ces formations est particulièrement net en ce qui concerne les mouvements saccadiques : dans beaucoup de régions du cerveau (thalamus, cervelet, noyau vestibulaire, colliculus supérieur, F.R.P.P. et F.R.M.) on enregistre des décharges avant la production des saccades ou des phases rapides du nystagmus. Les neurones de ces formations, et spécialement la F.R.P.P. sont indispensables à la commande prémotrice de tous les mouvements rapides (saccades, phases rapides des nystagmus) : "saccadic pulse generator" des anglosaxons.

La destruction de ces formations diffuses telle qu'elle est observée dans le Steele-Richardson, d'abord au niveau mésencéphalique (F.R.M.) puis ultérieurement pontique (F.R.P.P.) entraine une altération puis une suppression des saccades. Comme au niveau du prétectum, les études expérimentales de destruction des formations réticulées chez l'animal, permettent de mieux comprendre la sémiologie observée chez l'homme : les stades de récupération chez les animaux ayant subi une lésion de la formation réticulée pontique paramédiane réalisent la dissociation observée au cours du Steele-Richardson entre la conservation des mouvements lents et l'abolition des saccades rapides ; les premiers mouvements ipsilatérauw qui réapparaissent sont lents et réflexes induits par stimulation calorique intense ou déplacement rapide de la tête ; les saccades ipsilatérales par contre restent totalement absentes et de façon durable, l'anomalie la plus constante étant la suppression de l' "after nystagmus" optocinétique ipsilatéral (COHEN -28-).

Il nous parait probable que l'altération globale des saccades qui caractérise le Steele-Richardson est due à une atteinte étendue et peut être seulement fonctionnelle au début, des neurones des systèmes diffus (prétectum F.R.M. F.R.P.P.). La souffrance de ces formations réticulées se traduit d'abord

par une atteinte des saccades, puis ultérieurement par une disparition des mouvements lents. Le rôle de la substance réticulée est évident dans les mouvements oculaires rapides, en particulier dans la phase rapide du nystagmus optocinétique et du nystagmus vestibulaire : la réticulée modulerait le rythme du nystagmus par un processus d'inhibition dynamique sous la dépendance de neurones réticulés à seuil élevé, alors que le faisceau longitudinal moyen (ou bandelette longitudinale postérieure) peu atteint dans le Steele Richardson, ne transmettrait que des décharges lentes du nystagmus. On peut ainsi expliquer la dissociation fonctionnelle observée dans la maladie avec la conservation des secousses lentes des nystagmus vestibulaire et optocinétique et l'abolition des secousses rapides.

Récemment D.S. ZEE 1976 -154- à propos de deux cas d'hérédodégénérescence spino-cérébelleuse, analyse la perturbation du système saccadique en relation avec une dégénérescence de la F.R.P.P. les malades sont incapables de produire des saccades ou une phase rapide de nystagmus, alors que les mouvements lents de poursuite et réflexes oculovestibulaires sont intacts. L'auteur remarque également que les saccades verticales sont plus précocément et intensément modifiées que les horizontales, ce qui est net lors des déplacements obliques de l'oeil où les composantes verticale et horizontale sont asynchrones. Ainsi toute pathologie dégénérative avec atrophie du pont, et lésions de la F.R.P.P. entraine la production de saccades anormalement lentes. Les lésions cérébelleuses n'expliquent pas ce phénomène comme le souligne ZEE -154, 155- dans l'analyse de ces deux cas.

c) L'intégrité du faisceau longitudinal médian, voie de coordination oculocéphalique et oculopalpébrale ainsi que l'absence de lésion vestibulaire dans la maladie, expliquent en partie la préservation des mouvements réflexes ou du moins de leur composante lente. Les déviations oculaires provoquées par les mouvements de rotation ou flexion-extension de la tête et le nystagmus des épreuves vestibulaires, ont pour origine les canaux semi-circulaires et sont intégrés dans le tronc cérébral au niveau de centres, reliés aux noyaux oculaires par le F.L.M. et par un faisceau vestibulo-mésencéphalique monosynaptique, différent du F.L.M. chez le chat et probablement chez l'homme, qui atteint de façon plus latérale le noyau du III (GACEK -52-). Cette voie a pu être lésée dans les expériences de PASIK de destruction prétectale avec paralysie du regard à tous les modes. L'intégrité des centres vestibulaires et des noyaux oculomoteurs ainsi que des voies associatives (F.L.M. et peut être voie directe vestibulo-mésencéphalique), dans la maladie de Steele-Richardson

explique la conservation des mouvements réflexes et la dissociation caractéristique.

d) Le rôle des tubercules quadrijumeaux antérieurs a été controversé :

E. CROSBY et HENDERSON 1948 -37- affirmèrent que chez l'homme et le Macaque, les tubercules quadrijumeaux antérieurs constituaient un relai important pour les influx gagnant les noyaux du III. D. COGAN -27- pensait que les tubercules quadrijumeaux antérieurs constituaient le centre de la verticalité et que leurs lésions inhibaient les mouvements verticaux des globes oculaires induits par stimulation occipitale bilatérale.

PASIK et BENDER -106- ont repris ce problème et définitivement prouvé expérimentalement que l'ablation des tubercules quadrijumeaux antérieurs n'entraine pas de paralysie de verticalité à la différence des lésions du prétectum, ni dans les mouvements spontanés ni dans les réponses optocinétiques et vestibulaires. Néanmoins, le rôle des tubercules quadrijumeaux antérieurs dans l'initiation des mouvements oculaires est certain : cette structure est constituée de toute une série de neurones dont l'activité passe successivement de l'analyse du stimulus à la préparation du mouvement saccadique. Les lésions dégénératives constantes que l'on observe dans la maladie à leur niveau, expliquent sans doute le manque d'adaptation précise des saccades, le retard de la réponse oculomotrice à un stimulus visuel, la modification du caractère et de la vitesse des saccades, sans qu'une corrélation plus précise puisse être établie.

e) Les noyaux gris centraux :

Leur participation dans le contrôle des mouvements oculaires est suggérée par les déficits oculomoteurs et les troubles de la coordination visuomotrice observés au cours des affections extra-pyramidales en particulier le Parkinson et la chorée de Huntington. Chez les sujets porteurs de maladie de Parkinson on observe une augmentation du temps nécessaire au déplacement du regard entre deux cibles. Ce ralentissement des performances oculomotrices n'est pas dû à une atteinte des caractéristiques dynamiques des saccades, mais à deux facteurs principaux : une augmentation de la durée de fixation correspondant à un retard à l'initiation du mouvement (akinésie) et une

élévation de la durée des déplacements du regard entre les deux cibles (bradykinésie) ; ceci s'explique par l'hypométrie des saccades alors que la durée et la vitesse en fonction de leur amplitude restent normales. La poursuite visuelle d'une cible en mouvement montre des perturbations analogues à celles du Steele-Richardson : le déplacement du regard n'est pas régulier et continu, mais interrompu de fréquentes saccades. COGAN -27- rapporte des cas de Parkinson avec atteinte du regard vertical volontaire, parfois associée à un nystagmus parétique vertical, à une abolition du nystagmus optocinétique vertical et une suppression de la convergence. Dans le syndrome Parkinsonnien post-encéphalitique, les atteintes du regard vertical sont fréquentes, définitives, ou paroxystiques, lors des crises oculogyres où la paralysie du regard vers le bas résulterait surtout d'une hypertonie de l'élévation. Un tableau emprunté à CORIN résume ces troubles cliniques du Parkinson.

Dans les chorées et athétoses (SYDENHAM, HUNGTINGTON, WILSON, HALLERVORDENSPATZ, ATHETOSE CONGENITALE), les paralysies du regard vertical sont également possibles (COGAN -27-) ; mais dans les sept cas que rapporte cet auteur, avec paralysie du regard vertical volontaire, conservation des mouvements réflexes, d'origine vestibulaire, et suppression du N.O.K. vers le haut, il n'y a aucune vérification anatomique ; on ne peut exclure la responsabilité de lésions mésencéphaliques associées. PERENIN -109- rapporte dans sa thèse, trois chorées de HUNGTINGTON où il existe une atteinte globale des saccades et des phases rapides des nystagmus opto-cinétiques et vestibulaires.

Le mécanisme par lequel les noyaux gris centraux sont impliqués dans l'activité oculaire est encore hypothétique : selon BRUCHER -16- 1964, les fibres afférentes de l'aire 8 traverseraient les noyaux gris centraux notamment le noyau caudé et le pallidum sans y faire relai, avant d'atteindre le mésencéphale, où aboutissent également des projections des noyaux intralaminaires du thalamus (SCHLAG -128-). DIX -43- dans une étude récente confirme que l'atteinte des voies reliant l'aire 8 aux noyaux oculomoteurs dans la traversée des noyaux gris centraux, entraine une suppression des mouvements volontaires saccadiques, et de la composante rapide du nystagmus optocinétique alors que les mouvements automatiques et de poursuite intégrés au niveau du lobe occipital sont conservés. Mais il nous semble que dans la maladie de Steele-Richardson le rôle des lésions modérées des noyaux gris centraux s'efface devant l'importante atteinte de la calotte mésencéphalique. Les perturbations occasionnées par les lésions striées et thalamiques, ne pourraient

EPREUVES	Anomalie Sévère	Anomalie Modérée	Anomalie Légère	Normal
Commandement				
. vers le haut	25	12	15	18
. vers le bas	17	19	14	20
. vers la droite	5	5	29	31
. vers la gauche	5	5	28	32
Commandement vers un point précis				
. vers le haut	9	15	20	26
. vers le bas	6	13	25	26
. vers la droite	0	2	22	46
. vers la gauche	0	2	21	47
Mouvements de poursuite				
.vers le haut	7	9	22	32
. vers le bas	6	5	24	35
. vers la droite	0	0	26	44
. vers la gauche	0	0	26	44
Nystagmus opto-cinétique				
. vers le haut	17	4	13	36
. vers le bas	6	9	3	52
. vers la droite	1	1	6	62
. vers la gauche	1	1	8	60
Manoeuvre d'Alajouanine				
. vers le haut	4	5	13	48
. vers le bas	1	3	13	53
. vers la droite	0	0	5	65
. vers la gauche	0	0	5	65
Convergence	12	5	10	43
Phénomène de Bell	5	4	5	56
Pupilles :				
. réflexe d'accomodation	7	4	8	51
. réflexe photo-moteur	2	0	6	62

DEFAUTS OCULO-MOTEURS CHEZ 70 PARKINSONIENS

(d'après Corin et coll. in J. Neurol. Sci. 1972)

(Les chiffres représentent le nombre de malades. Total = 70).

s'exprimer que si les structures mésencéphaliques et particulièrement les formations réticulées étaient intactes, ce qui à l'évidence n'est pas le cas dans la maladie.

Si le rôle des lésions des noyaux gris centraux dans le Steele-Richardson est difficile à analyser, du fait de l'atteinte sous-jacente mésencéphalique, l'analogie des troubles oculaires avec ceux que l'on observe dans d'autres affections dégénératives des noyaux gris centraux, est intéressante à souligner. On peut évidemment se demander si dans ces affections, il n'existe pas aussi des lésions fonctionnelles des systèmes réticulés du tronc cérébral (F.R.M., F.R.P.P. prétectum).

f) Il reste en terminant à citer le rôle possible des lésions modérées du cervelet (cellules de PURKINJE et noyau dentelé). On sait que l'atteinte cérébelleuse est responsable de dysmétrie oculaire surtout en fin de mouvement avec des saccades hypo ou hypermétriques, une instabilité de la position des yeux, un nystagmus positionnel. L'étendue des lésions et le nombre des structures lésées, ne permettent pas d'attribuer au cervelet modérément touché dans le Steele-Richardson, un rôle précis dans les perturbations oculaires . Néanmoins il est intéressant de constater les analogies oculographiques qui existent avec l'hérédo dégénérescence spinocérébelleuse (PERENIN 1974 -108- ZEE -154- 1976) où le trouble oculomoteur observé consiste en une altération de l'ensemble des saccades qui sont ralenties ou absentes alors que les mouvements lents de poursuite ou de compensation d'origine vestibulaire sont réalisés correctement. Il n'y a pas de troubles de l'incitation des saccades comme dans le Steele-Richardson, mais plutôt un trouble de la réalisation du programme moteur qui conditionne normalement la vitesse des saccades en fonction de l'amplitude. Comme les zones réticulées du tronc cérébral, le cervelet influe sur les caractéristiques temporelles des saccades. On observe dans les hérédo dégénérescence un phénomène analogue à celui observé dans le Steele-Richardson qui est la libération des mouvements réflexes oculovestibulaires (ZEE 1976) comme si le cervelet modulait l'amplitude de ces réponses. Peut-être peut on trouver là une explication partielle au phénomène si particulier de l'exacerbation des réponses oculovestibulaires et oculocéphaliques dans le Steele-Richardson ?

3) Mécanisme particulier des troubles oculaires observés lors du sommeil.

La raréfaction des mouvements verticaux lors du sommeil paradoxal (S.P.) constatée dans nos enregistrements peut être expliquée par certains arguments.

D'abord la mise en jeu de la motricité oculaire rapide (M.O.R.) lors du S.P. s'effectue dans la partie caudale du tronc cérébral, sans l'intervention du cortex et des structures sous-corticales. Les noyaux oculomoteurs reçoivent donc au cours du S.P. des afférences activées spécifiquement à ce moment là, de façon phasique, comme en témoigne la présence de P.G.O. à leur niveau : le point de départ de cette activité phasique pourrait se situer au niveau d'un groupe de neurones de la formation réticulée pontique. Le générateur d'activité phasique se projetterait d'abord sur les neurones "prémoteurs" de la formation réticulée pontique para-médiane (F.R.P.P.) puis, sur les motoneurones (PERENIN -109-). On peut admettre que les lésions des formations prétectales et réticulées telles qu'on les observe dans le Steele-Richardson, rendent compte de l'atteinte des mouvements oculaires rapides du sommeil paradoxal aussi bien que des saccades volontaires pendant l'éveil. Dans nos observations, on enregistre au cours du S.P. des mouvements horizontaux, rapides, qui sont peu modifiés par rapport à la moyenne mais il nous semble que cette dissociation est analogue à celle que l'on observe pendant l'éveil entre verticalité et latéralité; les mouvements horizontaux conservés pendant l'éveil le sont également au cours du S.P. puisque on admet généralement que cette activité oculaire s'exprime par la formation réticulée para-médiane pontique qui est longtemps préservée dans le Steele-Richardson, à la différence du prétectum.

De plus, le générateur de l'activité P.G.O. situé dans la région du locus coeruléus (zone tegmentale giganto-cellulaire) émet des voies ascendantes ponto-géniculées situées latéralement par rapport au F.L.M. Ces voies semblent coïncider avec le faisceau catécholaminergique intermédiaire décrit chez le chaton par la méthode d'histo-fluorescence (MAEDA-PIN 1971 -80-). Ces structures catécholaminergiques de la calotte protubérantielle et mésencéphalique sont à l'évidence lésées dans le Steele-Richardson ; il est clair que les lésions survenant, au niveau du générateur de P.G.O., au niveau des voies catécholaminergiques ascendantes, ponto-géniculées, enfin, au niveau des formations

réticulées protubérantielles et mésencéphaliques, la disparition des mouvements oculaires rapides du SP est précoce et parallèle à celle des mouvements volontaires au cours de l'éveil. Ce parallélisme n'est pas retrouvé par LEYGONIE et coll. -78- qui observent une conservation des mouvements rapides verticaux et horizontaux pendant le SP alors que ceux-ci sont raréfiés lors de l'éveil.

Il est difficile de trancher cette discussion compte-tenu des nombreuses imprécisions qui demeurent quant au mécanisme des mouvements oculaires au cours du S.P.

5) En conclusion :

Si aucune corrélation anatomo-clinique précise ne peut être affirmée en raison de l'étendue des lésions, les faits expérimentaux, et l'étude d'autres affections dégénératives, permettent d'impliquer spécialement dans le Steele-Richardson les structures suivantes :

Le prétectum dont la lésion expérimentale entraine une disparition complète des mouvements verticaux le plus souvent à tous les modes, sans reproduire toujours la dissociation caractéristique du Steele-Richardson où sont conservés les mouvements réflexes.

Le tegmentum mésencéphalique et les formations réticulées du mésencéphale et de la protubérance dont l'atteinte, au début fonctionnelle, puis ultérieurement lésionnelle, explique la progression de la maladie. L'atteinte initiale est essentiellement prétectale expliquant la paralysie précoce de la verticalité ; elle est probablement incomplète se traduisant par une altération des saccades avec conservation des mouvements oculaires lents automatico-réflexes. Ultérieurement, les lésions sont également protubérantielles, ce que traduit la modification des mouvements oculaires horizontaux. La destruction complète des système réticulés mésencéphalique et protubérantiel, telle que l'on peut l'observer en fin d'évolution, reproduit l'ophtalmoplégie totale des lésions expérimentales animales, avec une disparition complète des mouvements oculaires à tous les modes, à l'exclusion de la déviation tonique réflexe en réponse à une stimulation vestibulaire. Les mouvements réflexes oculocéphaliques conservés, rendent compte de l'intégrité des centres vestibulaires et proprioceptifs des muscles de la nuque, ainsi que de leurs

connexions avec les noyaux oculomoteurs (F.L.M. et voie vestibulo-mésencéphalique directe). On ne peut dissocier sans artifice les troubles dystoniques et paralytiques qui résultent de l'atteinte du tegmentum mésencéphalique : la destruction expérimentale limitée du tegmentum bilatéral dans sa portion rétro-rubrale reproduit fidèlement la sémiologie de la maladie (Denny BROWN -42-) avec l'atteinte oculaire, les modifications du comportement postural et facio-vocal, les troubles du tonus et de vigilance. Il existe au niveau mésencéphalique une structure aux fonctions complexes nécessaire à l'intégration visuelle, à la régulation du tonus axial, aux mouvements conjugués verticaux de la tête et des yeux, impliquée dans l'intégration des réactions facio-vocales, nécessaire à ce que D. BROWN appelle la réponse "visuo-sociale", enfin nécessaire aux fonctions de vigilance. Cette zone anatomique coordonne les mouvements de la tête et des yeux, et les réflexes posturaux en fonction des pattern "de la vision panoramique" intégrés dans le colliculus supérieur et le noyau pulvinarien inférieur (D. BROWN -42-); elle contrôle les noyaux du tronc cérébral par des voies descendantes polysynaptiques. Le terme de formation réticulée diffuse recouvre l'ensemble de cette structure, particulièrement lésée dans le Steele-Richardson.

C H A P I T R E V

LES TROUBLES PSYCHIQUES

A - ETUDE CLINIQUE ET PSYCHOMETRIQUE

L'analyse des troubles psychiques dans le Steele-Richardson est difficile : tous les auteurs s'accordent pour admettre l'intégrité des fonctions corticales, ce que corrobore l'étude neuropathologique. D'où les termes de "pseudo-démence" (CONSTANTINIDIS - 30-) ou de "démence sous-corticale" (ALBERT -3-) destinés à traduire les perturbations psychiques caractérisant les atteintes sous-corticales, où souvent s'intriquent des modifications de vigilance, des troubles de l'attention, des difficultés perceptives sensorielles, des troubles mnésiques.

Au début de la maladie, les modifications caractérielles sont habituelles à type d'agressivité, de labilité de l'humeur, et surtout de dépression. Quatre de nos malades ont été soignés pour épisodes dépressifs dans les années précédant le début des troubles neurologiques (obs. n° 1.2.4.5). L'observation de Monsieur L... (2) est à cet égard significative : ce malade, sans antécédent psychiatrique, âgé de 57 ans, en 1972 lorsqu'il est hospitalisé pour la première fois, a présenté deux dépressions sévères en 1968 et en 1971, avec tentative d'autolyse. Progressivement, se sont installés des troubles thymiques des modifications intellectuelles avec bradypsychie, une réduction d'activité et de langage, qui en 1973, aboutissent à un tableau véritablement catatonique avec gros troubles de la vigilance.

Un des malades de STEELE Cas 1) -136- avait été soigné par des électrochocs la première année de ses troubles. Les troubles thymiques dépressifs sont un mode habituel d'entrée dans la maladie et posent le même problème pathogénique que dans la maladie de Parkinson où ils peuvent également précéder ou accompagner les premiers signes extra-pyramidaux. Leur curabilité, en certains cas, par la Dopa, incite à les considérer comme manifestation du Parkinson débutant plutôt que comme manifestation thymique réactionnelle. Dans nos observations de Steele-Richardson, les troubles thymiques n'ont pas réagi aux anti-dépresseurs usuels (Lithium) (obs. n° 5) ou Tricycliques (obs n° 1) ni à la Dopa lorsqu'elle a été essayée.

Lorsque le malade est vu plus tardivement, les modifications intellectuelles sont constantes : la mémoire s'amenuise, l'intérêt intellectuel décroit ; il existe un désintérêt affectif avec changement de personnalité et du caractère , une certaine apathie,ou plus rarement une irritabilité ou une euphorie. Dans ce ralentissement psychique, la plus grande part doit être analysée en fonction des difficultés perceptives, visuelles et motrices graves qui handicapent considérablement le malade pour toute activité intellectuelle, notamment la lecture vite rendue impossible. Le deuxième facteur, également constant, et que nous analyserons plus loin, est représenté par l'association des modifications de vigilance observées en fin d'évolution de la maladie.

Cinq de nos malades ont eu des tests psychométriques complets et répétés au cours de la progression de leur maladie : on n'observe en général pas de détérioration intellectuelle ni mnésique importante aux épreuves verbales et l'indice de détérioration, dans notre série, n'a jamais excédé 30 % aux épreuves de Weschler-Bellevue, Weschler mémoire, au test de Benton, à la figure de Rey.

Les principaux troubles observés doivent être détaillés :

le ralentissement de l'activité psychique et de l'idéation, avec une latence anormale des réponses, est constant. La lenteur de toute activité motrice spécialement visuomotrice, s'observe dans l'activité intellectuelle qui est hachée et fragmentée, surtout dans les épreuves nécessitant une participation gestuelle ou visuelle. Ainsi observe-t-on souvent un écart net entre l'échelle verbale et pratique ; pour plusieurs de nos malades cet écart s'accroit avec l'évolution des troubles moteurs (obs. n° 5). Mais si l'idéation est lente, on est volontiers surpris de l'exactitude des réponses qui contraste avec la latence de leur survenue. Les malades sont gênés par l'impossibilité de maniement rapide des concepts, de programmation et par le manque de capacité d'abstraction, retrouvés aux différents tests.

A côté de ces difficultés, ont été notés pour certains malades une tendance à la persévération, une adhésivité, le malade restant fixé à la question ou au raisonnement précédents indéfiniment répétés. Nous l'avons observé à un stade majeur chez un des malades du Pr. CAMBIER qui en fin d'évolution de la maladie n'arrivait pas à se détacher d'une même réponse ou phrase qu'il répétait indéfiniment et avec agressivité. Si l'on parvenait à interrompre

ce soliloque par une nouvelle question posée avec insistance, soit il répétait le dernier mot de celle-ci soit il y répondait justement mais on réamorçait une nouvelle répétition.

Les troubles visuels expliquent les échecs aux épreuves visuo-constructives : la figure de Rey est mal réalisée (obs. n° 5) de même que le test de Bender ; le malade est incapable de saisir dans son ensemble un objet ou un croquis d'une certaine surface. Les mêmes difficultés rendent compte de l'impossibilité de lecture, et isolent le malade dans son carcan. Des troubles analogues ont été décrits chez les Parkinsoniens (DANTA-HILTON) et peuvent recevoir le même type d'explication pathogénique,de perturbation de l'activité perceptive visuelle et de coordination visuo-motrice : placés devant une image de grande dimension, les malades en saisissent synthétiquement le contenu à partir de quelques repères et peuvent ainsi donner le change. En fait, seul quelques éléments de l'ensemble ont été explorés. Le même phénomène se produit lorsqu'ils veulent lire, écrire, ou dessiner : les lettres isolées sont reconnues sans difficulté, mais dès qu'il s'agit de mots longs ou de phrases, le malade ne saisit que quelques points de repères dans la ligne, saute des mots, passe d'une ligne à l'autre et devine plus qu'il ne lit avec une efficacité parfois surprenante. L'écriture en plus du graphisme qui est modifié par le trouble moteur, témoigne des même perturbations : il perd constamment le fil de ce qu'il vient d'écrire, passe d'une ligne à l'autre, fait des retours en arrière qu'il n'arrive pas à compenser. Le trouble de l'activité perceptive visuelle joint aux troubles moteurs dystoniques, fragmente également le dessin qui est désarticulé alors que le schéma conducteur est bon. Si la figure est réalisable d'un seul tenant comme les figures géométriques, la réalisation est correcte, mais si la figure est complexe, elle est morcelée en fragments qui ne peuvent se rejoindre et former un tout.

Une labilité de l'attention est habituelle, souvent intriquée ou déterminée par des modifications de la vigilance : le malade a besoin de sollicitations répétées pour répondre : un de nos malade s'endormait au cours de l'interrogatoire (obs. n° 1). A un moindre degré, les difficultés de concentration, le désintérêt pour les tests sont presque constants.

Les épreuves de raisonnement logique, l'opérativité, les connaissances acquises sont conservés, contrastant avec les troubles décrits plus haut. Les modifications du langage oral, indépendamment de la composante paralytique pseudobulbaire, sont dues à des modifications de la fluidité verbale : le

débit est haché avec des blocages et des accélérations inattendues.

La capacité opératoire est intacte mais l'efficience intellectuelle est perturbée car le mode de réalisation des problèmes est lent et maladroit, ce qui justifie le qualificatif de "démence" initialement attribué à ces malades. Comme le signale CONSTANTINIDIS -30- "toutes leurs réalisations donnent l'illusion du comportement primitif par approches successives, alors que les procédés effectivement employés témoignent très nettement d'une appréhension globale logique et planifiée du problème".

Si l'efficience pratique de ces malades est quasi nulle, il n'existe aucune atteinte des fonctions corticales quand on peut les explorer par une stimulation suffisante : l'orientation temporo-spatiale est correcte, on n'observe aucun trouble aphaso- paxo -gnosique proprement dit, l'épreuve des trois papiers a toujours été bien réalisée. Les praxies bucco-faciales idéomotrices, idéatoires, pour être laborieusement explorées en raison des difficultés motrices, sont normales. La reproduction des rythmes donne lieu à des itérations qui la perturbe, mais on peut cependant reconnaître des structures approchées du modèle. Ainsi le coefficient de détérioration n'est-il pas significatif.

Les fonctions mnésiques, quand elles ont été explorées, sont intactes, en ce qui concerne le rappel des connaissances acquises et les souvenirs anciens. La gêne d'apprentissage visuel, est en partie à mettre sur le compte de la perturbation sensorielle élémentaire. ALBERT -3- note chez cinq de ses malades une propension à oublier les acquisitions récentes et une incapacité d'utiliser les notions acquises anciennement.

Lorsque les troubles de mémoire existent, ils concernent surtout la fixation des faits récents. Le rappel est mieux conservé et c'est surtout la latence de la réponse qui est anormale. Les performances mnésiques sont accrues par l'incitation, l'encouragement et "l'oubli à mesure" dépend en grande partie des troubles de l'attention (SCHOTT, R. DUMAS et M. HIBERT -131-). Si l'acquisition de faits récents est difficile, la résolution des problèmes à partir de données anciennes est possible. Ces modifications de la mémoire sont trouvées identiques dans toutes les atteintes des formations limbiques profondes lorsque le cortex temporal est intact : on peut ainsi opposer ce trouble de la fixation et de l'acquisition de données récentes, au déficit plus global concernant le rappel et l'utilisation des acquisitions,

que l'on observe dans les atteintes corticales.

On est tenté de rapprocher le déficit mnésique de la baisse du taux de sommeil paradoxal que nous analyserons plus loin, et que l'on retrouve très constamment lors de l'enregistrement polygraphique ; il est en effet généralement admis que le sommeil paradoxal, joue un rôle dans la consolidation des souvenirs récents (HENNVIN et LECONTE 1971 -61-).

Les modifications caractérielles sont constantes : nous avons rappelé dans notre série la fréquence des épisodes dépressifs inauguraux. Au cours de l'évolution, différentes modifications de personnalité sont possibles soit du type apathie, indifférence, repli sur soi en partie conséquence des difficultés sensori-motrices de communication, soit au contraire à type d'irritabilité, d'euphorie, soit enfin et plus rarement d'alternance thymique : tel malade d'ALBERT, passait ainsi de l'indifférence totale à l'agressivité.

Les hallucinations : COUET -34- dans sa thèse retrouve chez deux malades des manifestations psychiatriques paroxystiques à type de délire hallucinatoire aigu à prédominance vespérale et nocturne. Ces épisodes étaient vécus par les malades comme un danger imminent ou présent. Pour un des malades, les hallucinations étaient si intenses qu'il se défendait violemment, malgré son handicap tonique, contre ce qu'il croyait être un danger, et qu'il aurait pu commettre des actes délictueux envers l'entourage. Les épisodes paroxystiques nocturnes étaient parfaitement critiqués le lendemain matin. Le rôle de la Dopa ne semble pas en cause puisque l'un des malades continuait de présenter des hallucinoses après sevrage et que celles-ci disparaissaient chez l'autre malgré le maintien du traitement. Ces états confuso-hallucinatoires sont à l'évidence en relation avec les troubles de vigilance dûs à l'atteinte mésencéphalique, et se rapprochent de ce qu'on décrit dans certaines atteintes thalamiques, pédonculaires, pallidales, et bien sûr, certains Parkinson qui présentent également des états crépusculaires et de véritables manifestations délirantes post-hallucinosiques : de nombreuses publications font état de ces troubles nocturnes (AJURIAGUERRA -1- ISHINO -64- MAMO -82- MIRAILLET - 89- SCHOTT -130-). Dans deux de nos observations (n° 4 et 5), le sevrage thérapeutique brutal de Dopa et d'Amantadine, réalisé pour le test au Probenecide, s'est accompagné de gros troubles psychiques, avec agitation psychomotrice

majeure et ralentissement idéique considérable pour l'un des malades, et pour le second de tels troubles de conscience que le test n'a pas été réalisable. Dans les deux cas, la reprise du traitement a permis l'amendement des troubles.

B - COMMENTAIRES

Peut-on avec ALBERT -3- qui analyse les modifications psychiques de 42 cas publiés dans la littérature, individualiser les critères d'une "démence sous-corticale" sur deux types d'arguments : d'une part la constance de certaines modifications spécifiques jointes à une conservation des fonctions corticales, et d'autre part la similitude avec ce que l'on observe dans d'autres pathologies sous-corticales ?

Il est certain que si l'on élimine un peu artificiellement les troubles de vigilance et de l'attention, et si l'on fait abstraction des épreuves nécessitant une participation gestuelle ou visuelle, les traits de cette pseudodémence sont peu tranchés : ralentissement des réponses, quelques troubles de mémoire concernant les faits récents, parfois une tendance à la persévération, une difficulté d'abstraction, un comportement oppositionniste dans certains cas...

L'étude psychopathologique du Parkinson révèle des modifications assez voisines de celles que l'on observe dans le Steele-Richardson, quoique en général moins importantes. AJURIAGUERRA -1- sur 204 cas en a montré la fréquence, mais elles peuvent passer facilement inaperçues et n'aboutissent à un véritable handicap que dans 10 à 20 % des cas : comme dans le Steele-Richardson les modifications thymiques sont extrêmement courantes avec dans 70 % des cas un état dépressif, une labilité affective ou une anxiété anormale. Dans de rares cas, on observe des états obsessivo-compulsifs. Les hallucinoses sont notées dans 30 % des cas, soit simplement visuelles et vespérales bien critiquées, soit un état délirant, hallucinosique , crépusculaire, avec manifestations paranoïdes (délire d'influence ou persécution). Les troubles intellectuels du Parkinson sont également très proches : AJURIAGUERRA -1- parle de bradyphrénie pour définir le ralentissement de la pensée, l'akinésie psychique, les difficultés de concentration, le désintérêt et l'absence de motivation qui sont notés. La véritable détérioration mentale n'existe pas,

et les capacités opératoires sont toujours conservées. Par contre, l'efficience intellectuelle est perturbée en particulier toute épreuve imposant un rendement en temps limité ou nécessitant une attention soutenue. Les tests d'efficience psychomotrice sont les plus atteints comme dans le Steele Richardson. Les tests de RORSCHACH non réalisés dans notre série, révélaient pour les Parkinson d'AJURIAGUERRA, en plus de la lenteur des réponses, de la persévération, et de l'adhésivité, une dysphorie et parfois une composante compulsive avec agressivité latente ; dans presque tous les cas, existaient des désordres émotionnels, une déshumanisation et une distenciation.

ALBERT -3- établit une filiation entre la démence sous corticale telle que nous l'avons définie et la démence bi-frontale avec à un degré de plus le mutisme akinétique de type bicingulaire dont nous reparlerons dans les troubles de vigilance. Les démences que l'on observe dans les atteintes bi-frontales en particulier des états lacunaires présentent effectivement plusieurs analogies : les modifications émotionnelles et de personnalité, les pertes de mémoire des faits récents, l'impossibilité d'abstraction et de programmation.

On sait les relations anatomiques privilégiées du cortes frontal, du système limbique et des structures sous-corticales en particulier thalamique, hypothalamique et mésodiencéphalique. Le cortex frontal serait la représentation la plus élaborée du système limbique. Son atteinte ou la disconnexion d'avec les structures qui l'activent, aboutissent à des perturbations psychiques identiques. L'inactivation ou l'insuffisance d'activation corticale résultantes de lésions sous-corticales, rendent compte de la lenteur des réponses, des fluctuations d'attention et de la baisse des performances malgré la conservation des capacités opératoires puisque le cortex est intact. Les conséquences thérapeutiques de ce concept sont évidentes : les drogues qui ont un effet sur l'activation des structures sous-corticales et en particulier les circuits monoaminergiques devraient être actives sur ces troubles théoriquement réversibles.

En conclusion, il faut souligner que, malgré l'intégrité des fonctions corticales, l'efficience intellectuelle des malades au terme de l'évolution est celle de déments. Le raisonnement est fragmenté, ralenti, et haché comme l'activité motrice et de la même façon que l'on peut obtenir une kinésie paradoxale, on observe de temps en temps une levée transitoire du handicap intellectuel. La conservation de la mémoire de l'opérativité et du raisonnement formel, ne s'extériorise que lors de ces moments privilégiés.

Les troubles de vigilance et d'attention ainsi que les difficultés visuo-motrices rendent difficiles l'appréciation du rôle du cortex dans les désordres intellectuels présentés ; mais il nous semble artificiel de trop dissocier les facteurs de cette démence. Par contre l'individualité du concept de "démence sous corticale" est légitime, et repose sur plusieurs traits sémiologiques particuliers de la détérioration.

La réversibilité thérapeutique des troubles, actuellement non démontrée serait la meilleure preuve de la particularité des troubles intellectuels observés dans les atteintes sous-corticales. Actuellement aucun argument thérapeutique et en particulier aucun succès de la Dopa sur les désordres présentés, ne viennent appuyer cette hypothèse.

C H A P I T R E VI

LES TROUBLES DE VIGILANCE

ET LES MODIFICATIONS DE L'E.E.G.

1) Les modifications de vigilance sont habituelles à un stade évolué de la maladie et s'accompagnent volontiers de troubles importants du cycle de sommeil. A la phase terminale de l'évolution, deux de nos malades ont présenté de tels troubles, que le tableau réalisé était proche du mutisme akinétique (obs. 1 et 2), associant de gros troubles de conscience avec un comportement de somnolence permanent que l'on pouvait interrompre en stimulant énergiquement le malade par un son, davantage que par un stimulus visuel ou nociceptif ; d'autre part, l'akinésie était majeure et les malades ne marchaient ni ne réalisaient aucun mouvement alors que l'examen n'objectivait pas de déficit musculaire. Les électro-encéphalogrammes réalisés étaient lents de façon diffuse avec une surcharge d'ondes delta temporairement bloquées par l'ouverture des yeux, par les stimulations auditives, et persistant pendant la S.L.I.

Ces troubles de vigilance terminaux sont habituellement décrits dans les observations de la littérature : dans l'observation 1, CAMBIER 1969 -18- ils ont occupé une place importante dès le début de l'affection avec d'abord une insomnie tenace puis plus tard une somnolence confinant à un état léthargique ; on réussissait à réveiller le malade assez facilement et il répondait correctement aux questions mais en l'absence d'excitation, s'endormait profondément. Le malade de CHAVANY -24- présentait le même type de troubles peu avant la mort. Le tableau réalisé est donc proche du mutisme akinétique des lésions mésencéphaliques : avec une tendance spontanée à l'endormissement, peu de réactivité aux stimuli nociceptifs et visuels et souvent une meilleure réponse aux stimuli auditifs ; et électroencéphalographiquement, un tracé réactif dont le rythme de fond est souvent surchargé d'ondes delta-antérieures (MESSIMY -86- CHASE -21-).

Dans le Steele-Richardson à un stade évolué on sait l'importance des lésions dégénératives de la calotte pédonculaire, des formations réticulées du tronc cérébral, et des noyaux intra-laminaires du thalamus : ISHINO -64- a corrélé les troubles de conscience au nombre de dégénérescence neurofibrillaires observées dans ces formations. On conçoit que les modifications de vigilance n'apparaissent que tard dans l'évolution de la maladie puisqu'il existe au niveau des lésions de la substance réticulée "un effet de masse".

2) Les modifications E.E.G. sont très parallèles, dans le mesure où absentes initialement, elles n'apparaissent qu'au cours de la progression de la maladie pour évoluer parallèlement aux troubles de vigilance. Sur nos 10 observations, tous les E.E.G. étaient initialement normaux et le restaient au cours des premières années de la maladie (obs. n° 3-4-6-7-8-9-10).

Les perturbations E.E.G. quand elles apparaissent sont aspécifiques constituées d'ondes-lentes à prédominance bi-frontale, volontiers de type delta monomorphe ou theta avec une fréquente disparition de la réponse à la S.L.I. (obs. n° 1, 2, 5 et 6).

GOLDENSOHN -56- s'est spécialement intéressé à l'E.E.G. de 12 Steele-Richardson où les tracés devenaient anormaux à une phase évoluée de la maladie. Deux types d'anomalies sont habituellement observées par l'auteur à ce stade :

1°) un ralentissement diffus et des ondes theta surtout bi-temporales

2°) des ondes delta, bilatérales, synchrones, monomorphes, de haut voltage prédominante dans les régions frontales, seraient la plus fréquente des modifications, retrouvée dans 42 % des cas ("mono rythmic frontal delta" MFD). Elles sont corrélées à l'intensité des autres troubles cliniques. Ces modifications E.E.G. ne sont pas spécifiques et s'observent dans beaucoup de lésions sous-corticales voisines topographiquement du Steele-Richardson : certaines hydrocéphalies, tumeurs diencéphaliques ou mésencéphaliques, atteintes vasculaires ou dégénératives pédonculaires, enfin, certaines lobotomies pré-frontales. Il est intéressant de noter que la destruction bilatérale du noyau thalamique ventro-latéral s'accompagne de production de M.F.D. dans 56 % des cas, de même que toute lésion de la substance réticulée suffisamment importante au niveau du mésencéphale et du tegmentum pontique supérieur. L'abolition des réponses à la S.L.I. habituellement contemporaine des autres modifications E.E.G. nous semble traduire la lésion des voies d'intégration géniculo-tectales, et des structures réticulées activatrices du mésencéphale, nécessaires à toute réactivité sensorielle et particulièrement visuelle. Cette dernière semble abolie avant la disparition de la réactivité nociceptive ou auditive (obs n° 1 et 2).

3) Commentaires et corrélations anatomo-cliniques :

Une même explication anatomique est possible pour les troubles psychiques, les difficultés mnésiques avec le déficit de fixation, les perturbations de vigilance et les modifications de l'E.E.G. : la lésion d'un des pôles des systèmes d'activation du cortex. Le caractère diffus de cette formation et la méconnaissance de sa topographie exacte ne permettent pas d'impliquer plus particulièrement telle ou telle région anatomique. L'importance des lésions de la calotte mésencéphalique reste néanmoins à souligner, mais l'atteinte de la substance réticulée activatrice est probablement très étendue, de la protubérance aux noyaux intralaminaires du thalamus. On ne peut manquer de rapprocher le Steele-Richardson d'autres affections dégénératives qui comportent le même tableau clinique : akinésie, apathie, obtusion intellectuelle, aspontanéité motrice, d'oubli à mesure, de troubles de l'affectivité ; et au maximum de troubles de vigilance confinant au mutisme akinétique avec un E.E.G. ralenti, peu réactif, souvent surchargé d'ondes lentes antérieures ; ce sont toutes les affections touchant le thalamus bilatéralement, la région mésencéphalique périaqueducale , le diencéphale, ou le tegmentum protubérantiel supérieur et détruisant suffisamment de substance réticulée activatrice.

L'analyse des résultats des tracés de sommeil et du test au PROBENECIDE de nos malades corrobore tout à fait ces interprétations anatomo-cliniques.

C H A P I T R E VII

LES TROUBLES DU SOMMEIL

A - GENERALITES

L'importance des troubles du sommeil est particulièrement nette dans notre série puisque sur 8 malades enregistrés, 7 présentaient des troubles qualitatifs et quantitatifs souvent notés spontanément par le malade ou sa famille : les troubles décrits sont au début à type d'insomnies nocturnes avec ou sans hypersomnie diurne, alors qu'en fin d'évolution, on observe plutôt une somnolence permanente confinant à un état léthargique avec des troubles du sommeil de nuit qui est morcelé (obs. n° 1 et 2).

Huit malades ont été enregistrés pendant 24 h suivant les techniques polygraphiques habituelles comportant l'enregistrement simultané de l'E.E.G. de l'électro-oculogramme avec enregistrement des mouvements oculaires verticaux et horizontaux, de l'E.M.G. de la houppe du menton, ainsi que l'E.C.G. et l'enregistrement de la respiration. L'enregistrement s'effectue après un sevrage thérapeutique complet depuis 15 jours.

B - RESULTATS.

L'analyse des résultats des enregistrements de sommeil est résumée sur un tableau récapitulatif. Les valeurs normales ont été calculées chez 16 témoins (MOURET et coll. -93-). Un seul des malades a eu un tracé normal mais il faut noter que l'enregistrement a été fait alors que la maladie évoluait depuis moins d'un an (obs. 3). Dans tous les autres cas, les anomalies sont à la fois quantitatives touchant le sommeil total et surtout le sommeil paradoxal, et qualitatives quand à la répartition des différents stades.

1°) Anomalies quantitatives

La durée du sommeil total (T.S.T.) est en général inférieure à la normale, mais on doit bien entendu se référer aux valeurs habituelles trouvées chez l'adulte âgé ; on sait en effet que chez le vieillard, les phases paradoxales sont plus courtes et fractionnées par des périodes d'éveil, que les cycles sont plus nombreux (6 à 7 pour une nuit de 8 h) avec un sommeil lent plutôt organisé en fin de nuit à l'inverse de l'adulte jeune et de l'enfant.

	TST 24 h en mn.	TST diurne	TST nocturne	St I et St. II		St. III et IV		SP %	Nbre de SP	Durée SP moyen.	Anomalies du sommeil nocturne
Valeur des témoins (16)	472'	0		I + II= 273' soit 57 % st. I = 10 % st. II = 50 à 60 %		= 89 10 à 12%	soit 19 % 6 à 8 %	101' 23 %	4,5	23,9'	
(G) (5) homme 60 ans	467'	quelques épisodes St I - II	467	126' 26,9 %	259' 55 %	36' 7,7 %	5' 1,07%	41' 8,77%	11	4'	stade III et IV en fin de nuit
BES (6) homme 69 ans	479	quelques bouffées delta	479	18' 10 %	302' 63 %	68' 14,2 %	18' 3,75%	43' 8,3%	4	12,5'	S.P. uniquement dans la 2e partie de la nuit.
HOR (7) homme 64 ans 1er tracé	225'	0	225'					30' 13%	3	10'	Sommeil fragmenté en 3 cycles de 40'
2ème tracé	275'	0	275'	257' 94 %		0	0	18' 6,4%	2	9'	Absence totale de stade III et IV
CHIR (3) femme 70 ans	418'	0	418'	18' 4,3 %	104' 39 %	88' 20,9 %	87' 20,7%	61' 14,5%	3	20'	Aucune
DAL (4) homme 56 ans	360'	0	360'	63' 15 %	202' 55 %	34' 8 %	0	63' 17,4%	6	10'	Longs éveils au cours de la nuit et absence de stade IV
NIEZM (8) homme 69 ans	376'	95' stade I	281'	71' 25,2 %	144' 51,2 %	34' 13 %	20' 7,1 %	12' 4,2%	3	4'	Stade III et IV en fin de nuit. Un long éveil de 3 h la nuit.
ROC (10) femme 72 ans	210'	29' stade I et II	181'	106' 50,4 %	87' 41,4 %	8' 3,8 %	0	9' 4,2%	1	9'	
St MA (9) femme 66 ans	411'	0	411'	48' 73 %	262'	52' 12,5 %		49' 11,9%	4	12'	
Moyenne	367'					III + IV = 58' soit 14 %		36' 9,8%	4	11,9'	

Dans nos observations, le sommeil total était en moyenne de 367'. Il existe chez quelques malades, des phases de sommeil diurne n'excédant pas le stade I ou II (obs. 5, 8 et 10).

On relève dans tous les tracés une diminution très importante du sommeil paradoxal en valeur relative et absolue puisque on trouve des chiffres de durée moyenne du S.P. de 36' soit 9,8 % du T.S.T. (temps de sommeil total) c'est à dire la moitié de la normale.

La répartition du sommeil paradoxal se fait de façon morcelée : si le nombre des phases est conservé voisin de 4 épisodes par nuit, voire augmenté (11 épisodes dans l'observation n° 5), la durée de celle-ci est anormalement courte de l'ordre de 10', avec dans les cas extrêmes des phases très brèves de 4' (obs. 5 et 8). La diminution du S.P. a donc toujours été conséquente d'une réduction de la durée moyenne des épisodes, dont le nombre est conservé.

2°) Anomalies qualitatives :

Le caractère su S.P. est parfois anormal polygraphiquement : on sait qu'il existe durant le S.P. une association caractéristique d'un tracé E.E.G. désynchronisé, d'abolition du tonus musculaire et de production de mouvements oculaires rapides (R.E.M.). Nous avons vu que les mouvements oculaires rapides verticaux sont raréfiés, et dans certains cas disparaissent totalement au cours du S.P. ; jamais nous n'avons observé une réelle dissociation entre les mouvements verticaux de l'éveil et du S.P.

Le tracé E.E.G. habituellement rapide et désynchronisé lors du S.P. est parfois interrompu de séquences d'ondes lentes.

Les phases profondes du sommeil lent (delta correspondant à la phase III et la phase IV) sont diminuées, et dans certains enregistrements, disparaissent totalement (obs. 7). Chez la majorité des patients, les phases III et IV sont rejetées en fin de nuit, donnée qui est habituelle chez le vieillard.

Le stade II est parfois anormal par une raréfaction des "spindles".

C - COMPARAISON AVEC D'AUTRES AFFECTIONS DEGENERATIVES.

La comparaison avec la maladie de Parkinson est intéressante. Nous nous référerons à l'étude de MOURET -92- qui a étudié 99 tracés chez 23 malades sevrés de traitement depuis au moins 15 jours. Quantitativement, aucune modification nette n'est retenue. Les anomalies qualitatives sont représentées par la survenue de clignements de paupières à l'endormissement et durant 30 à 60', par la présence de blépharospasme avant le S.P., par l'observation de mouvements oculaires rapides ou d'abolition du tonus en dehors du S.P., par la persistance ou la réapparition de contractions toniques des muscles de la houppe du menton et dans certains cas de rythme alpha à l'E.E.G. au cours du S.P. MOURET distingue deux groupes de malades : un 1er où la résolution tonique est absente ou incomplète au cours du S.P. et chez qui on n'observe pas de clignement palpébral à l'endormissement ; dans ce 1er groupe la durée du S.P. est diminuée non par réduction de nombre de phases, mais parce que la durée de celles-ci est anormalement courte. Les modifications du S.P. sont donc dans ce 1er groupe analogues à celles du Steele-Richardson. Dans le 2ème groupe, avec clignements palpébraux répétés à l'endormissement, les caractères qualitatifs et quantitatifs du S.P. sont normaux.

Ces résultats ne sont pas retrouvés par tous les auteurs en particulier F. LEYGONIE et coll. -78- ont enregistré des Parkinsoniens avec clignement en début de nuit et baisse du S.P. On peut schématiser la différence qui existe entre Parkinson et Steele-Richardson de la façon suivante :

	STEELE-RICHARDSON	PARKINSON
Insomnie	+ +	+ ou -
T.S.T.	abaissé	normal
S.P.	très abaissé	modérément abaissé ou normal
Nombre de phases de S.P.	normal	normal
Durée moyenne du S.P.	très abaissée	normale ou peu diminuée
Modifications qualitatives du S.P.	ondes lentes E.E.G. au cours des P.M.O.	parfois contractions toniques au cours du S.P.

La comparaison avec les enregistrements des démences séniles fait apparaître d'autres analogies polygraphiques (O. GUARD - 59-) : chez 12 patients enregistrés, si le temps de sommeil total est normal, il existe par contre des modifications qualitatives voisines de celles du Steele-Richardson, avec une raréfaction des stades III et IV rejetés en fin de nuit et une très nette diminution du S.P. qui est anormalement morcelé.

La confrontation de nos données polygraphiques avec ceux d'autres affections dégénératives corticales fait apparaitre des modifications communes dont la valeur est donc peu spécifique.

D - COMMENTAIRES ET CORRELATIONS ANATOMO-CLINIQUES

Un rappel des structures impliquées dans les mécanismes du sommeil normal est utile : le sommeil lent est sous le contrôle des noyaux du raphé sérotoninergique bulbo-pontin. La mise en jeu sérotoninergique inhibe la formation réticulaire activatrice ascendante (F.R.A.A.) et son action d'éveil sur le cortex, en même temps qu'elle lève l'inhibition du système thalamique diffus, ce qui se traduit par l'apparition de fuseaux corticaux. La libération du système thalamique diffus et la levée de l'action facilitatrice de la F.R.A.A. sont ainsi responsables des étapes successives, I à IV, du sommeil lent. Il existe en outre, un contrôle réciproque des noyaux sérotoninergiques bulbo-pontins et des systèmes catécholaminergiques responsables du S.P. (N. mésencéphalique réticulaire, pontis, oralis et caudalis et locus coeruleus). Le sommeil rapide dépend donc de la mise en jeu des noyaux pontis-oralis, pontis-caudalis, locus coeruleus et du faisceau catécholaminergique ascendant. Le S.P. s'accompagne d'une synchronisation hippocampique avec rythme de 4 à 7 c/s ; de pointes ponto-géniculo-occipitales qui précèdent les mouvements rapides oculaires ; de l'activation du néo-cortex avec facilitation des potentiels évoqués visuels ; de l'apparition d'un fond de tracé E.E.G. de veille ; d'une résolution tonique ; enfin, de modifications végétatives. L'ensemble de ces modifications est contrôlé par le locus coeruleus et les voies catécholaminergiques ascendantes et descendantes. JOUVET a en effet montré que chez l'animal, l'induction des P.G.O. lors du sommeil paradoxal dépend du faisceau catécholaminergique intermédiaire situé en position dorso-latérale du tegmentum ponto-mésencéphalique, et issu de la région du noyau du sub-locus coeruleus.

Il semble que dans le Steele-Richardson le système anatomique atteint soit essentiellement celui du locus coeruleus et des faisceaux catécholaminergiques ascendants situés dans la calotte mésencéphalique. Le déclenchement du S.P. jugé sur le nombre de phases, est correct, signifiant l'intégrité fonctionnelle du système sérotoninergique. L'atteinte des structures catécholaminergiques est responsable de la diminution de la durée moyenne des phases de S.P. La boucle de contrôle du locus sur le raphé sérotoninergique serait également modifiée, et les noyaux du raphé mal bloqués engendrent la formation d'ondes-lentes qui surchargent le tracé E.E.G. du S.P., dans certaines observations (LEYGONIE F.).

A côté des importantes modifications qualitatives et quantitatives du S.P. les perturbations polygraphiques du sommeil lent se situent au deuxième plan, ce qui tend à prouver la relative intégrité fonctionnelle des noyaux du raphé. Néanmoins l'insomnie fréquente à la phase terminale de de la maladie vient traduire l'atteinte de ces formations ; elle s'intrique alors généralement à des troubles de vigilance dûs aux lésions des systèmes réticulés activateurs du tronc.

Dans la maladie de Parkinson, on sait que les structures catécholaminergiques, et en particulier le locus coeruleus, sont lésées, peu différemment de ce que l'on observe dans le Steele-Richardson. On conçoit que la répercussion sur le S.P. soit assez analogue dans les deux affections. Et nous verrons, lors de l'analyse du test au PROBENECIDE, qu'une corrélation entre la baisse de durée moyenne des phases de S.P. et la chute de l'H.V.A. sous PROBENECIDE peut exister dans les deux pathologies. Il n'en reste pas moins que de nombreuses différences polygraphiques séparent les deux affections et ne reçoivent pas d'explication anatomique ou pathogénique actuelle.

Les données de la littérature sont pauvres sur l'enregistrement de sommeil dans le Steele-Richardson. De nombreux auteurs ont noté l'existence de troubles de vigilance et de modification du sommeil plutôt à type d'insomnie nocturne au début et d'état léthargique en fin d'évolution (STEELE et coll 1964 -136- CHAVANY 1951 -24- CAMBIER et coll. 1969 -18-.). Une seule étude polygraphique a été effectuée à notre connaissance chez trois malades par LEYGONIE et coll. -78- ; les auteurs notent une tendance à l'insomnie, une disparition des "spindles", un envahissement du sommeil lent, dès son apparition par les critères musculaires et oculaires du S.P., une très nette réduction du sommeil paradoxal au sens strict, dont la latence d'apparition est cependant conservée, enfin, un envahissement progressif des phases paradoxales par des ondes-lentes. Les auteurs notent également un contraste saisissant entre l'absence de mouvements oculaires verticaux, pendant l'éveil et la liberté et rapidité des mouvements oculaires au cours du sommeil paradoxal.

E - CONCLUSIONS

L'analyse des 8 tracés de sommeil fait apparaître des modifications constantes et stéréotypées à partir d'un certain degré de progression de la maladie : c'est avant tout une baisse considérable du temps de sommeil paradoxal non pas aux dépens du nombre des épisodes, mais de la durée de ceux-ci. Le sommeil lent est moins modifié avec une diminution des phases profondes III et IV projetées en fin de nuit et une raréfaction des "spindles". L'atteinte des systèmes catécholaminergiques du tronc cérébral au niveau pontin et mésencéphalique pourrait expliquer à la fois les modifications de vigilance et du sommeil, ainsi que les perturbations E.E.G. à type d'ondes lentes observées pendant l'état de veille. L'analyse des résultats du test au PROBENECIDE fait apparaître des corrélations entre la polygraphie et les taux d'H.V.A. et de 5 H.I.A.A. que nous analyserons. Malheureusement aucune exploration neuro-chimique n'est possible, concernant le système catécholaminergique, principalement intéressé. Nous avons vu que les modifications polygraphiques ne sont pas spécifiques de la maladie et de nombreuses analogies existent avec les tracés d'autres affections dégénératives et en particulier la maladie d'ALZHEIMER, où l'on sait que les lésions anatomiques sont totalement différentes. Ces analogies ainsi que la diffusion des lésions de la paralysie supra nucléaire progressive interdisent une corrélation anatomo-clinique et neuro-chimique plus précise.

C H A P I T R E VIII

LE TEST AU PROBENECIDE

A - GENERALITES

Le PROBENECIDE est un urico éliminateur qui a la propriété d'inhiber le transport actif de l'acide 5 hydroxy indole acétique (5 H.I.A.A.) et de l'acide homo vanillique (H.V.A.) au niveau de la barrière hémo-méningée (WEFF 1964. WERNIDIUS 1966 -150-) et qui bloque leur réabsorption au niveau des plexus choroïdes. Sous PROBENECIDE, les métabolites de dégradation de la Dopamine et de la sérotonine, que sont respectivement l'H.V.A. et le 5 H.I.A.A., s'accumulent dans le L.C.R. sans qu'il y ait accélération de la synthèse de sérotonine et de Dopamine cérébrale. Ainsi le principe du test réside, grâce à deux P.L. successives avant et après administration de PROBENECIDE, dans le dosage du taux de base des métabolites et de leur augmentation provoquée par le blocage de réabsorption. La différence des taux d'H.V.A. et de 5 H.I.A.A. de l'ordre de quelques dizaines de nanogrammes/ml est proportionnelle à la quantité de métabolites déversés dans le L.C.R. pendant le temps qui sépare les deux P.L. Le protocole du test consiste à pratiquer deux P.L. à 24 h d'intervalle réalisées à la même heure. Le second prélèvement a lieu 7 h 30 après l'administration de 5 gr de PROBENECIDE (1 gr par voie I.V. et 4 gr per os). Les malades sont privés de tout médicament neurotrope depuis au moins 15 jours. Les résultats moyens ont été déterminés chez des sujets témoins (B. RENAUD -115-). Les résultats de nos différents tests pratiqués chez 6 malades sont colligés sur un tableau récapitulatif, où sont rappelés également les principaux résultats des tracés de sommeil. Pour 1 malade (obs. n° 1) il n'a pas été réalisé de test dynamique mais un seul dosage basal des métabolites dont l'interprétation est beaucoup moins fiable. Pour 2 malades, le taux de PROBENECIDE dans le L.C.R., important pour juger le renouvellement des métabolites, n'a pas pu être dosé à cause d'une interférence médicamenteuse (obs. 6 et 7). Enfin, dans deux observations, (obs. 3 et 9) nous avons pratiqué le test de façon simplifiée en ne réalisant qu'une seule P.L. après PROBENECIDE. Cette technique à laquelle il faut préférer celle des deux P.L., est néanmoins plus intéressante que le seul dosage basal des métabolites.

	T.S.T.	S.P. en %	Durée moyenne des phases de S.P.	Nombre d'épisodes	Taux de PROBENECIDE dans le L.C.R.	Taux d'HVA g/ml P.L. 1 et P.L. 2 et différence.	Taux de 5 HIAA P.L. 1 et P.L. 2 et différence (g/ml).
Valeurs témoins	472	23 %	23'9	4,5	18,3 g ± 4	HVA (1) = 47 ± 8 HVA (2) = 172 ± 30 Δ 125 ± 28	5 HIAA (1) = 21 ± 3 5 HIAA (2) = 114 ± 13 Δ = 93 ± 20
G. obs. 5 homme 60 ans	467	8,7 %	4'	11	29	HVA (1) lombaire=10 HVA (2) cisternal = 168	5 HIAA (1) lombaire= 49 5 HIAA (2) cisternal= 236
B. obs. 6 homme 69 ans	479	8,9 %	12'5	4	non dosable (interférence)	non dosable (interférence médicamenteuse).	5 HIAA (1) = 20 5 HIAA (2) = 105 Δ = 85
H. obs. 7 (2e tracé) homme 64 ans	275	6,4 %	9'	2	non dosable (interférence médicamenteuse)	HVA (1) = 46 HVA (2) = 48 Δ = 2	5 HIAA (1) = 31 5 HIAA (2) = 51 Δ = 20
CHIR obs. 3 femme 70 ans	418	14,5 %	20'	3	18,6	HVA (1) non prélevé HVA (2) = 16	5 HIAA (1) non prélevé 5 HIAA (2) = 85
N. obs. 8 homme 69 ans	376	4,2 %	4'	3	21	non dosable	5 HIAA (1) = 73 5 HIAA (2) = 217 Δ = 144
St M. obs. 9 femme 66 ans	411	11,9 %	12'	4	14,5	HVA (1) non prélevé HVA (2) = 82	5 HIAA (1) non prélevé 5 HIAA (2) = 158
D. obs. 1 femme 66 ans	le tracé de sommeil n'a pas été réalisé				pas de test au PROBENECIDE	HVA (1) = 16	5 HIAA (1) = 26
Moyenne	404	9 %	10'1	4,5	$\bar{x}$ prob. = 20 $\bar{x}$ $\bar{x}$ $\bar{x}$	HVA (1) = 24 $\bar{x}$ HVA (2) = 48,7 $\bar{x}$ ΔHVA = 24,7 $\bar{x}$	5 HIAA (1) = 20 5 HIAA (2) = 123 Δ 5 HIAA = 103

NB : Les résultats de la 2e P.L. de G. obs. 5 n'ont pas été inclus dans la moyenne puisque l'obtention par voie cisternale majore nettement les résultats. ($\bar{x}$ HVA = 1).

B - LES RESULTATS.

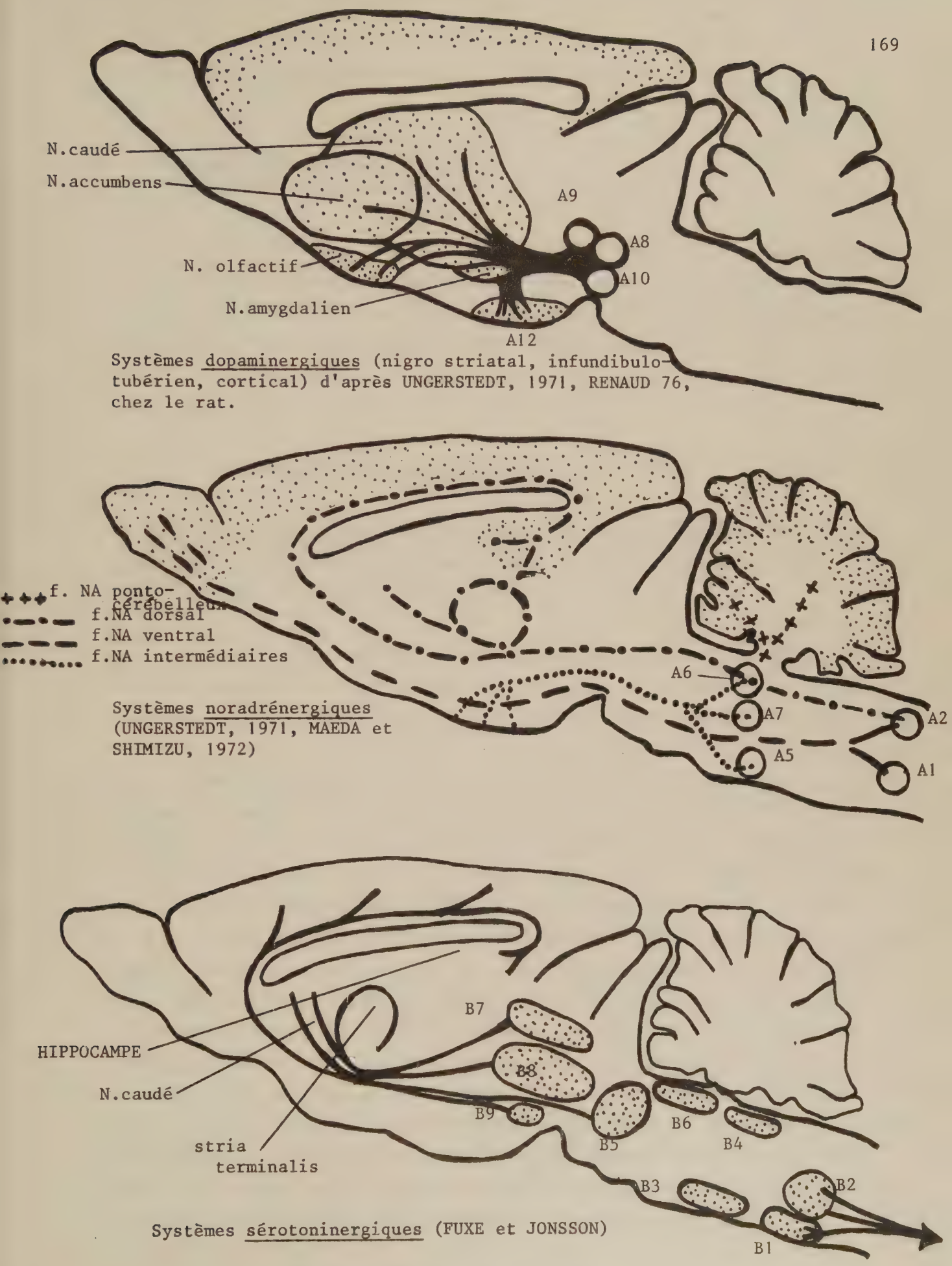
Les taux de PROBENECIDE dans le L.C.R. ont été en moyenne de 20 ng pour une valeur de 18,3 chez les témoins. L'interprétation du taux de PROBENECIDE dans l'observation n° 5 (29 ng/ml) est facile car le 2e prélèvement de L.C.R. s'est effectué par voie sous-occipitale, et les taux des métabolites au niveau cisternal sont nettement plus élevés qu'au niveau lombaire.

Pour le 5 H.I.A.A. nous obtenons des taux moyens de 20 ng/ml pour la 1ère P.L. c'est à dire à l'état basal, de 123 ng/ml après PROBENECIDE soit une augmentation moyenne de 103, c'est à dire légèrement supérieure au chiffre témoin (93 ± 20).
Donc, sauf pour 1 malade (obs. n° 7) le taux de renouvellement du 5 H.I.A.A. reflet du catabolisme sérotoninergique, est peu modifié.

Pour l'H.V.A. au contraire, les taux de base et renouvellement sont très abaissés (y compris dans l'observation n° 5 ou le 2e chiffre par voie cisternale est inférieure à la normale). Nous avons en effet trouvé un taux basal de 24 ng/ml alors qu'il est de 47 ± 8 chez les témoins ; après PROBENECIDE nous trouvons un taux de 48,7 ng/ml pour 172 ± 30 chez les témoins. Enfin la moyenne du taux de renouvellement de l'H.V.A. dans notre série est de 24,7 ng pour 125 chez les témoins, soit 5 fois moins. Le nombre restreint de malades où le dosage d'H.V.A. a pu être réalisé, impose une confirmation de ces résultats qui nous ont semblé très homogènes, mais n'autorisent aucune conclusion définitive.

C - DONNEES DE LA LITTERATURE.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'étude du test au PROBENECIDE mais simplement une analyse des taux de base de l'H.V.A. et du 5 H.I.A.A. dans le L.C.R. T.N. CHASE (-22-) a trouvé chez 3 malades en 1973 une diminution du taux basal d'H.V.A. à 8 ng/ml alors que ce même taux était à 36 chez les témoins. KLAWANS et coll. (-74, 75-) ainsi que MENDELL et coll. (-84-) sur 4 malades confirment cette baisse du taux basal de l'H.V.A. Ces auteurs comme nous le discuterons plus loin ont corrélé la baisse du métabolite



Systèmes dopaminergiques (nigro striatal, infundibulo-tubérien, cortical) d'après UNGERSTEDT, 1971, RENAUD 76, chez le rat.

Systèmes noradrénergiques (UNGERSTEDT, 1971, MAEDA et SHIMIZU, 1972)

Systèmes sérotoninergiques (FUXE et JONSSON)

ORGANISATION DES TROIS SYSTEMES DE NEURONES MONOAMINERGIQUES DU CERVEAU

dopaminergique avec l'efficacité de la DOPA-thérapie.

D - CORRELATIONS ANATOMO-CLINIQUES

Un schéma emprunté à RENAUD B.(-115-) rappèle la disposition des trois systèmes mono-aminergiques chez le rat. On sait que la cartographie n'a pas encore été réalisée chez l'homme adulte, mais les études fragmentaires réalisées en post-mortem ainsi que l'étude effectuée chez les foetus laissent à penser que les systèmes y sont grossièrement analogues (OLSON et coll. 1973 -102, 103-)

Schématiquement on peut distinguer :

a) un système de neurones dopaminergiques:le système nigro-striatal est le mieux connu et a été démontré chez l'homme par les techniques d'histo-fluorescence (NOBIN et BJORKLUND 1973 -101-).

On sait que dans la maladie de Steele-Richardson il existe une atteinte importante de ce système dans la mesure où le locus niger et le pallidum sont constamment lésés. On sait par ailleurs, que chez l'homme, 70 % de l'H.V.A. du L.C.R. provient du striatum, que l'on sait également modérément atteint dans la maladie. Il nous semble qu'on peut trouver là une corrélation, anatomique satisfaisante pour expliquer la chute de l'H.V.A. Mais le système nigro-striatal n'est pas le seul des groupes dopaminergiques. Le système méso-limbique prouvé chez le rat semble exister au moins en partie chez le foetus humain puisqu'une large zone fluorescente est retrouvée au niveau du noyau accumbens du septum. Le système tubéro-infundibulaire semble également présent chez le foetus humain et participe à la régulation de la sécrétion de plusieurs "releasing factors" hypothalamiques Enfin, les travaux récents de THYERRY et coll. 1973(-145-) ainsi que d'autres auteurs, sont en faveur de l'existence de terminaisons dopaminergiques corticales chez le rat. Ces neurones dopaminergiques ont été récemment trouvés par technique de fluorescence dans le cortex humain (BERGER, ESCOUROLLE 1976 -11-). La multitude des systèmes dopaminergiques rend évidemment impossible l'interprétation précise de la baisse de l'H.V.A. dans nos observations de Steele-Richardson. Il semble néanmoins que l'atteinte nigro-pallidale y joue un rôle majeur.

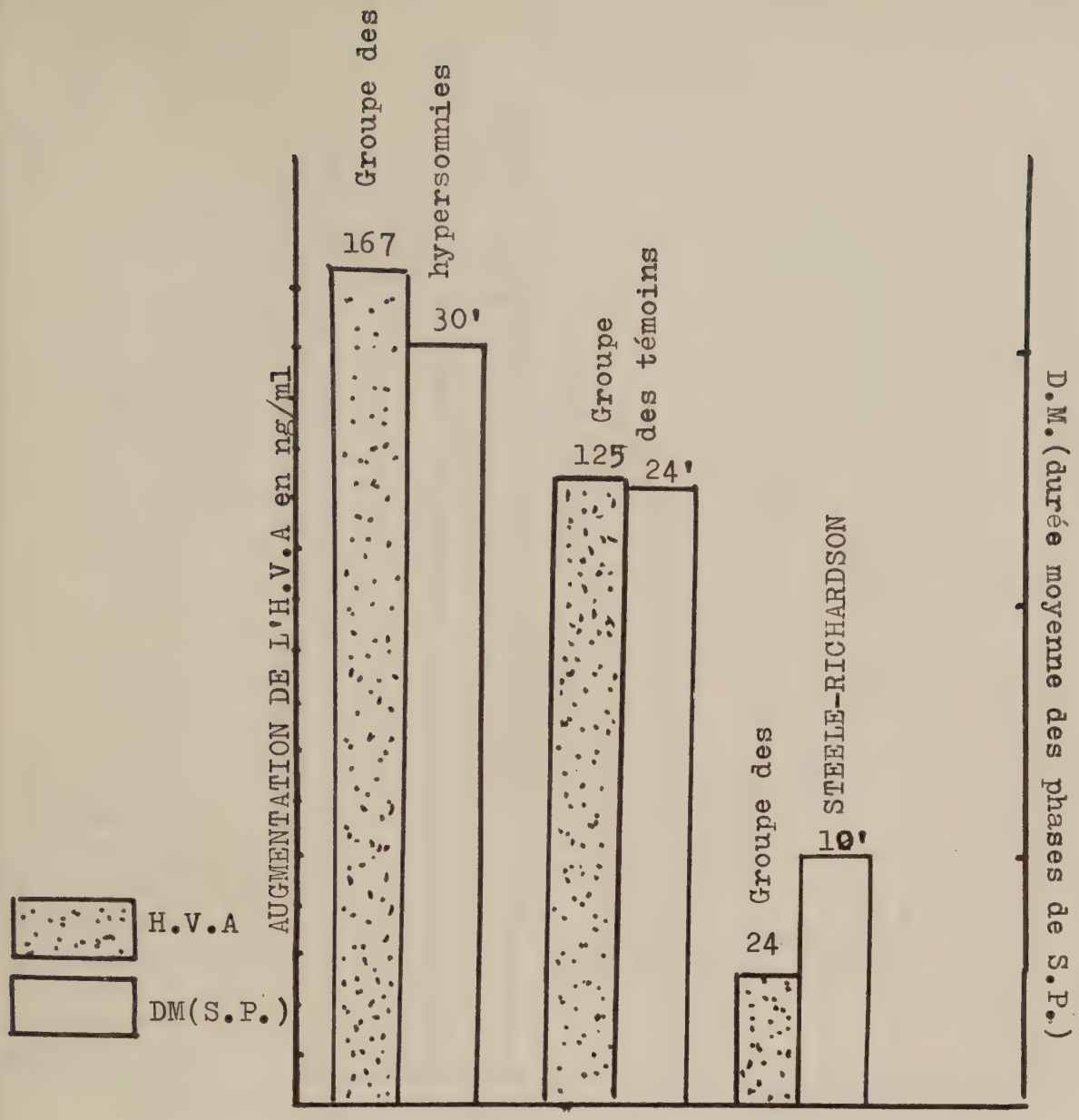
b) Les systèmes des neurones indolaminergiques : chez l'homme comme chez l'animal, les noyaux sérotoninergiques occupent les emplacements des différents noyaux du "raphé" situé dans la partie médiane du tronc cérébral, et qui sont à l'origine de faisceaux indolaminergiques ascendants vers le cortex et descendants à projection médullaire (OLSON 1973 -102-103-). La normalité des taux de base et de renouvellement du 5 H.I.A.A. dans le Steele-Richardson correspond probablement à une préservation au moins fonctionnelle des différents noyaux du "raphé", L'étude histologique classique en l'absence de technique d'immunofluorescence ou de dosages de neuro-médiateurs ne peut évidemment corroborer cette hypothèse.

c) Le système des neurones noradrénergiques : chez le foetus humain, des amas de corps cellulaires catécholaminergiques se trouve dans plusieurs régions du bulbe et du pont. La région du locus coeruleus humain est particulièrement riche en neurones N.A. (OLSON et coll. 1973 -102-). Un faisceau d'axones ascendants quitte cette zone et se projette vers la calotte mésencéphalique, et le cortex. Nous avons vu le rôle possible des lésions de ce faisceau coeruléo cortical noradrénergique, ainsi que des autres faisceaux ascendants N.A. pour expliquer un certain nombre de troubles observés dans le Steele-Richardson - c'est cet ensemble de faisceaux N.A. que l'on regroupe sous le terme de système réticulé activateur, du tronc cérébral.

Malheureusement, l'exploration neuro-chimique de ce système n'est pas aisée, et n'a pas été réalisée dans nos observations. On sait que le 3 méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (M.H.P.G.) est le principal métabolique de la N.A. cérébrale, mais ce métabolite ne répond pas au PROBENECIDE, ce qui rend impossible l'estimation d'un taux de renouvellement.

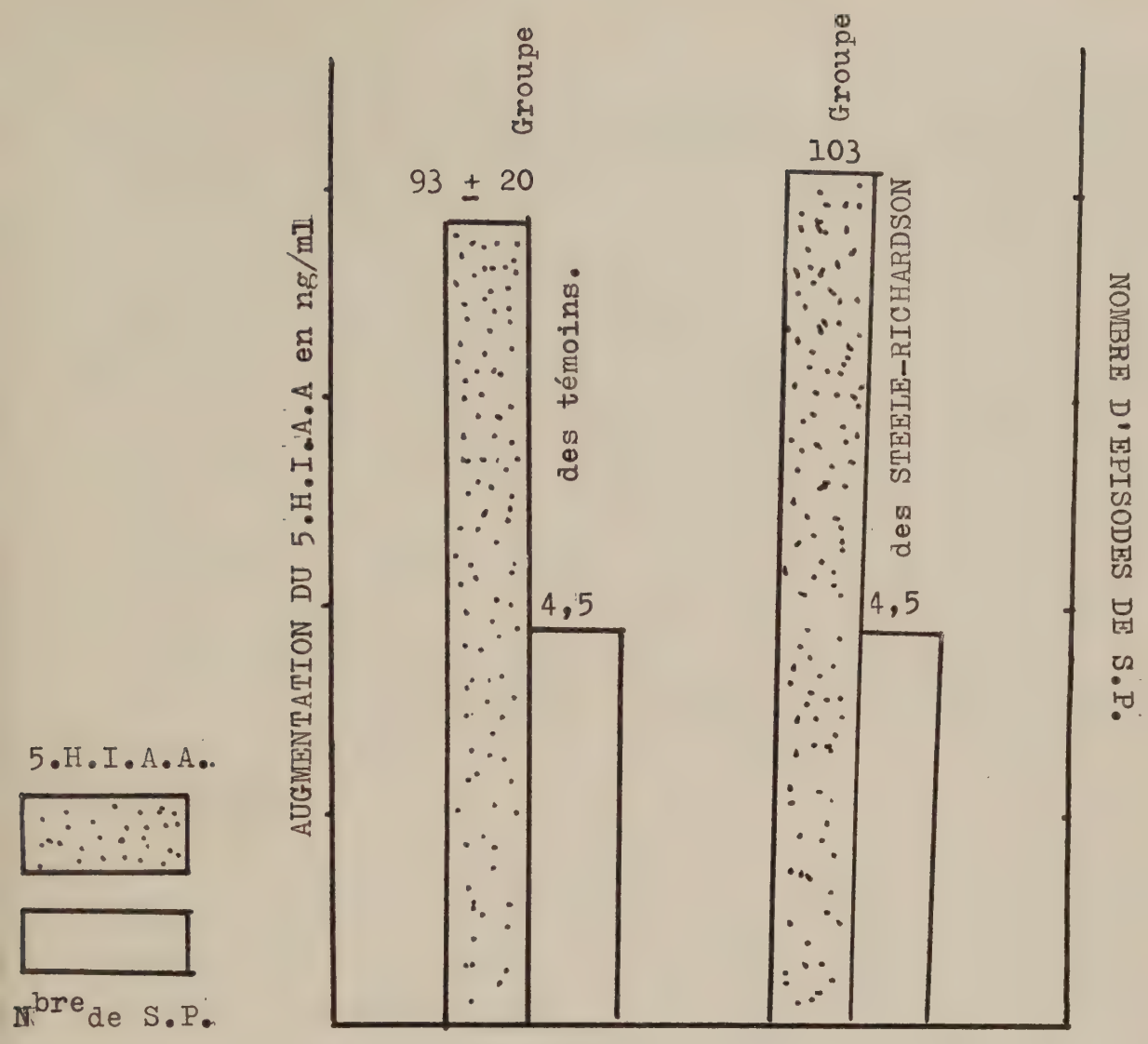
E - COMPARAISONS DES RESULTATS DU TEST AU PROBENECIDE DANS LA MALADIE DE STEELE-RICHARDSON ET D'AUTRES AFFECTIONS DEGENERATIVES.

Le résultat du test au PROBENECIDE chez 7 malades parkinsoniens met en évidence un taux d'H.V.A. avant PROBENECIDE, significativement diminué (23 ng/ml contre 47 ng/ml chez les témoins) alors que les taux de 5 H.I.A.A. ne montrent pas de différences significatives.



CORRELATIONS ENTRE LE RENOUVELLEMENT DE L'H.V.A. SOUS PROBENECIDE ET LA DUREE MOYENNE (D.M) DES EPISODES DE S.P.

- Groupe de malades présentant une hypersomnie spécifique avec excès de sommeil paradoxal (16 patients ; MOURET J. Adv. in Sleep Research, 1976).
- Groupe de témoins (RENAUD, MOURET, 1974)
- Groupe des STEELE-RICHARDSON.



CORRELATIONS ENTRE LE RENOUVELLEMENT DU 5 HIAA SOUS PROBENECIDE

ET LE NOMBRE D'EPISODES DE SOMMEIL PARADOXAL.

Après administration de PROBENECIDE, le taux des augmentations de l'H.V.A. et du 5 H.I.A.A., est très significativement diminué avec un delta d'H.V.A. à 27 (pour 125 chez les témoins) et d'un delta de 5 H.I.A.A. à 30 (pour 93 chez les témoins) ; (résultats du test au PROBENECIDE chez 7 malades parkinsoniens. Thèse RENAUD B. -115-). Ces résultats sont retrouvés par différents auteurs cités par RENAUD. Ils sont donc tout à fait analogues à ceux du Steele-Richardson en ce qui concerne l'H.V.A. alors que la baisse du 5 H.I.A.A. trouvée dans le Parkinson différencie les deux pathologies. On sait l'atteinte nigro-striale commune aux deux affections ; elle est probablement responsable de cette modification des métabolismes dopaminergiques. Il serait intéressant d'essayer de corréler la baisse de l'H.V.A. ou de son renouvellement dans le Steele-Richardson avec l'intensité des signes cliniques "parkinsoniens" en particulier l'akinéto-hypertonie comme cela a été établi dans la maladie de Parkinson (S. MIACHON, B. SCHOTT, R. DUMAS et L. PEYRIN -87-). Le trop petit nombre de dosages interdit ce type de corrélation dans notre série.

Nous rappellerons brièvement les résultats obtenus par RENAUD -115- dans différentes affections dégénératives : dans la chorée de HUNTINGTON sur 8 malades, on n'observe pas de modification majeure des taux de renouvellement des métabolites ; dans les démences pré-séniles les résultats ne sont pas non plus modifiés par rapport aux témoins à l'exception du 5 H.I.A.A. dont le renouvellement est abaissé chez les malades suspects de maladie d'ALZHEIMER. Enfin, dans la S.L.A. le test au PROBENECIDE réalisé chez 6 malades montre une importante diminution des taux de renouvellement de l'H.V.A. et du 5 H.I.A.A.

F - CORRELATIONS ENTRE LE TAUX DE RENOUVELLEMENT DE L'H.V.A. SOUS PROBENECIDE ET L'EFFICACITE DE LA DOPATHERAPIE.

KLAWANS - 75 - et MENDELL -84- ont observé chez 4 malades un parallèlisme entre la baisse du taux basal de l'H.V.A. et l'efficacité de la DOPA. Pour KLAWANS et RINGEL -75- la relative efficacité de la DOPA sur certains signes de la maladie et l'inefficacité de ce même traitement sur d'autres symptômes s'expliquent par deux mécanismes physiopathologique différent : le 1er groupe de signes est sous la dépendance de lésions nigro-striatales qu'explore le dosage de H.V.A. alors que le second groupe relèverait de lésions

différentes. Ainsi, s'expliquerait l'action relativement sélective de la DOPA sur l'akinésie et l'hypertonie ; alors que les troubles oculaires, intellectuels, du sommeil et de vigilance, échappent à ce traitement. Il serait, dans cette hypothèse, logique que les malades dont le taux d'H.V.A. est bas, soient susceptibles d'amélioration par la DOPA selon une corrélation qui a été proposée chez le Parkinson (MIACHON et coll. -87-) mais qui n'est pas admise par tous les auteurs. KLAWANS et RINGEL -75- à l'appui de cette démonstration rapportent le cas d'un Steele-Richardson où le taux d'H.V.A. basal était normal, qui avait peu de signes de la série parkinsonienne, et où la DOPA était restée inefficace, à l'inverse d'un autre patient chez qui l'H.V.A. était bas et qui avait été amélioré sur le plan de l'hypertonie segmentaire, de l'akinésie et de la dysarthrie, par la dopathérapie. Cette corrélation n'a pas été retrouvée dans notre série : l'observation n° 3 illustre cette contradiction avec un taux très bas de renouvellement de l'H.V.A. chez une malade qui n'a pas été améliorée par la DOPA et ne supportait pas le produit avec apparition d'un état confuso-hallucinatoire à des doses de 300 mg associées à l'inhibiteur de la décarboxylase. Dans l'observation n° 5 où le renouvellement d'H.V.A. était normal, la dopa associée à l'inhibiteur à des doses de 400 mg s'est avérée efficace sur l'hypertonie nucale, la rétropulsion, les troubles de la marche et non sur les troubles oculaires. Enfin le malade n° 7 avec un taux de renouvellement d'H.V.A. sous PROBENECIDE effondré alors que le taux basal était normal, n'a été que très transitoirement amélioré par la DOPA, avec une diminution de l'hypertonie qui a duré 1 mois. Cette contradiction de nos résultats avec ceux de KLAWANS peut s'interpréter de deux façons différentes : ou bien les signes d'allure parkinsonienne ne sont pas uniquement en relation avec l'atteinte des systèmes dopaminergiques nigro-striataux, ou les lésions du récepteur dopaminergique striatal constantes dans le Steele-Richardson sont susceptibles d'expliquer l'inefficacité de la DOPA comme dans d'autres pathologies dégénératives des noyaux gris centraux, telle la dégénérescence strio-nigrique d'ADAMS-VAN-BOGAERT (MICHEL D. 1976 -88-).

G - CORRELATIONS ENTRE LE TAUX DE RENOUVELLEMENT DE L'H.V.A. SOUS PROBENECIDE ET LE SOMMEIL PARADOXAL.

Nous nous réfererons à l'étude qu'ont réalisée RENAUD B. et MOURET J. -116- dans le laboratoire du Pr. JOUVET chez 8 malades répartis en deux groupes selon la durée du temps total de S.P. : dans le groupe de malades

dont la durée de S.P. est supérieure à 150' l'accumulation de l'H.V.A. sous PROBENECIDE est significativement plus élevée que le groupe de malades ayant moins de 50' de S.P.

Les auteurs suggèrent d'après ces résultats, établis chez des malades présentant des troubles du sommeil différents, qu'il existe une relation possible entre le métabolisme central de la DOPAMINE et certains mécanismes du S.P. L'étude réalisée chez les malades porteurs de Steele-Richardson corrobore tout à fait ces données, puisque, la durée totale du S.P. est en moyenne moitié moindre que chez les témoins, avec un renouvellement de l'H.V.A. 5 fois moins important.

MOURET et RENAUD -116- ont affiné la corrélation entre l'H.V.A. et le S.P. Il semble exister un parallèlisme entre la durée moyenne des épisodes de S.P. et le renouvellement de l'H.V.A. alors que le 5 H.I.A.A. varie comme le nombre de ceux-ci. En effet, en expérimentation animale chez le rat, l'intoxication au Manganèse crée des lésions striatales avec une chute de la Tyrosine hydroxylase ; l'enregistrement de sommeil des animaux objective une diminution significative de la durée du S.P. avec une augmentation plus discrète du sommeil lent ; on démontre ainsi expérimentalement une relation entre la diminution du TURN-OVER de la dopamine et la baisse de S.P. (ROUSSEL B., RENAUD B. -123-). Chez l'homme MOURET, J. DEBILLY et coll. (-93-) ont confirmé cette corrélation à partir de l'étude de trois groupes d'hypersomnies. Nous nous servons de leurs résultats en ce qui concerne le groupe des hypersomnies spécifiques avec excès de S.P. que nous avons comparé sur un tableau au groupe témoin et au groupe des Steele-Richardson.

La proportionnalité entre l'augmentation de l'H.V.A. sous PROBENECIDE et la durée moyenne des phases de S.P. est évidente. Ces résultats incitent à imaginer une médiation dopaminergique, déjà prouvée chez l'animal, au niveau du locus coeruleus. Par contre, le nombre des épisodes est lié à l'augmentation du 5 H.I.A.A., et analogue au témoin. On peut penser que le déclenchement des phases de S.P. dépend d'un "pace-maker" sérotoninergique, dont on admet l'intégrité fonctionnelle (groupe du raphé magnus).

H - EN CONCLUSION :

L'intérêt d'une telle approche neurochimique rendue possible par le test au PROBENECIDE est évident, mais les conclusions doivent en être nuancées.

1°) il apparaît à nos différents tests et ceci est retrouvé dans l'étude de KLAWANS et MENDELL , une baisse du renouvellement de l'H.V.A. qui traduit globalement une perturbation fonctionnelle des systèmes dopaminergiques encéphaliques. L'atteinte anatomique du système nigro striatal fournit une explication possible dans le Steele-Richardson, mais on ne peut absolument pas exclure la responsabilité d'autres systèmes dopaminergiques moins bien connus chez l'homme (méso-limbique, infundibulo tubérien ou corticaux).

2°) Cette baisse de l'H.V.A. n'est pas spécifique de la maladie et on la retrouve à des taux équivalents dans d'autres affections dégénératives, en particulier la maladie de Parkinson idiopathique.

3°) Il existe de façon générale, une corrélation entre la chute de l'H.V.A. sous PROBENECIDE et la baisse de durée moyenne des phases de S.P. Ce parallèlisme s'observe nettement dans notre série de malades. Le taux de 5 H.I.A.A. voisin de la normale, semble corrélé avec le nombre d'épisodes de S.P. qui est conservé dans la maladie. Ces résultats neurochimiques font jouer au système dopaminergique un rôle probable dans le mécanisme du sommeil paradoxal ; son atteinte fonctionnelle explique à la fois les résultats du dosage des mono-amines du L.C.R. et de l'enregistrement de sommeil.

Ces hypothèses mériteraient d'être confirmées par des tests pharmacologiques ; les essais, limités, de traitement par la sérotonine n'ont pas apporté de modification des perturbations de sommeil (obs. n° 4) ; il faut rappeler que la DOPA essayée chez la majorité de nos malades n'a jamais eu de conséquences cliniques évidentes sur le sommeil. Mais les enregistrements de sommeil et tests au PROBENECIDE pour être interprétables ont été faits après sevrage de cette thérapeutique.

CONCLUSION

1) A propos de dix observations, nous avons rappelé les principaux signes cliniques de l'affection qui est trop bien connue pour que la description de dix cas personnels puisse établir des faits nouveaux. L'analyse sémiologique est suffisante pour autoriser le diagnostic clinique dans la plupart des cas, mais il demeure que la certitude ne peut être que neuropathologique.

2) Trois vérifications anatomiques ont été possibles, dont deux études en microscopie électronique sur des prélèvements réalisés peu de temps après la mort. Le dispositif lésionnel est très particulier dans sa nature et sa topographie. Nous avons spécialement insisté sur la description de la dégénérescence neuro-fibrillaire dont l'étude expérimentale a montré la multitude des étiologies et que l'on retrouve dans différentes affections dégénératives humaines. La microscopie électronique permet une distinction morphologique des aspects de dégénérescence neuro-fibrillaire qui paraissent analogues en microscopie optique. Nous avons dans deux observations confirmé la particularité morphologique de la dégénérescence neuro-fibrillaire du Steele-Richardson. Néanmoins, cette lésion ne représente probablement qu'une accumulation dans le neurone de neuro-fibrilles anormales et ce mode de souffrance neuronale paraît peu spécifique. Aucune hypothèse pathogénique n'est valablement proposée pour expliquer l'atteinte neuronale initiale.

3) La disposition élective de l'atteinte sous-thalamique avec un maximum lésionnel au niveau du corps de Luys de la région prétectale et de la calotte mésencéphalique, ainsi que des formations pigmentées du tronc cérébral, autorise des interprétations anatomo-cliniques pour les principaux troubles de la maladie.

Parmi ceux-ci l'atteinte oculaire nous a particulièrement intéressé, grâce à l'apport des enregistrements oculographiques réalisés chez 6 malades : la disparition des saccades et des composantes rapides des nystagmus vestibulaire et opto-cinétique a été constamment retrouvée. A l'inverse, les mouvements réflexes oculo-céphaliques et les déviations lentes des nystagmus sont conservés voire exacerbés. Ces données oculographiques sont analogues à celles décrites dans plusieurs affections dégénératives, en particulier la chorée de Huntington et la dégénérescence spino-cérébelleuse : elles traduisent une atteinte fonctionnelle des systèmes réticulés pontique et mésencéphalique,

impliqués comme "voie finale commune" dans les mouvements oculaires. Nous avons cherché une explication anatomique à la paralysie de verticalité volontaire et automatique qui fait la particularité de l'affection : les expériences réalisées chez l'animal lors de lésions limitées de la région prétectale ou des formations réticulées mésencéphaliques, offrent des modèles proches. Le rôle dévolu au prétectum et à la calotte mésencéphalique très lésés dans la maladie de Steele Richardson est indiscutable dans la paralysie de verticalité.

La particularité des troubles intellectuels nous a fait discuter le concept de "démence sous-corticale". En effet les tests psychométriques complets réalisés chez 5 malades ne mettent en évidence qu'une détérioration limitée. La baisse d'efficience intellectuelle est indiscutable, mais parfois réversible, comme si les lésionsdes systèmes activateurs du cortex empêchaient l'expression de fonctions corticales intactes qu'une stimulation permet parfois d'explorer.

La même explication pathogénique nous a semblé possible pour les troubles de vigilance terminaux qui dans deux de nos observations étaient proches de ceux que l'on observe dans le mutisme akinétique mésencéphalique.

4) L'analyse du sommeil a été réalisée chez 8 malades lors d'enregistrements polygraphiques de 24 heures : cette étude met en évidence une perturbation constante du sommeil paradoxal qui est diminué aux dépens de la durée moyenne de ses épisodes alors que le nombre de ceux-ci est conservé. Les modifications qualitatives du sommeil lent sont plus variables d'un malade à l'autre mais témoignent d'une atteinte fonctionnelle tardive des noyaux du raphé, conforme à l'étude neuropathologique. Enfin les mouvements oculaires rapides verticaux au cours du S.P. sont raréfiés et ne nous ont jamais semblé plus fréquents que lors de l'éveil.

5) Une approche neurochimique a été possible par la réalisation du test au PROBENECIDE chez 6 malades ; la baisse du renouvellement de l'acide homovanillique(H.V.A.) est constamment observée alors que le taux de l'acide hydroxyindolacétique (5 H.I.A.A.) est conservé. La baisse de l'H.V.A. a été interprétée en fonction des lésions connues du système nigro-striatal. L'essai séduisant, d'établir un parallèle entre le taux d'H.V.A. et l'efficacité de la Dopa sur les signes cliniques "pseudo-parkinsoniens" n'a pas été concluant dans notre série à la différence de deux publications antérieures. Par contre, nous

avons vérifié le parallélisme récemment démontré, entre la baisse du renouvellement de l'H.V.A. sous PROBENECIDE et la diminution de durée moyenne des phases de S.P. alors que le nombre de ces dernières, qui varie proportionnellement au renouvellement du 5 H.I.A.A. est normal. Cette étude des neuro-médiateurs par le test au PROBENECIDE, reflet fidèle des catabolites déversés dans le L.C.R. présente le caractère imprécis d'une étude globale et ne permet aucunement d'impliquer tel ou tel système anatomique. Il est dommage que l'approche neuro-chimique des systèmes noradrénergiques ne soit pas possible par ce test puisque nous avons fait jouer aux formations catécholaminergiques un rôle important dans la genèse des troubles.

Le Président de la Thèse :
(nom et signature)

Professeur B. Schott 6/09/76

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 9 SEP. 1976

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
GRANGE-BLANCHE,

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE LYON R. SALLE

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,

D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

1 - AJURIAGUERRA

Etude psychopathologique des Parkinsoniens.
IVe symposium de BEL AIR, 1970

2 - ALAJOUANINE Th. et THUREL R.

Révision des paralysies des mouvements associés des globes oculaires.
Rev. Neurol. 1931, 38, 2, pp. 125-169

3 - ALBERT L., FELDMANN G., and WILLIS L.

The "subcortical dementia" of progressive supranuclear palsy.
Journal of Neurology; Neurosurgery, and Psychiatry,
1974, 37, pp. 121-130

4 - ANASTASOPOULOS G., CONSTAS C.G., et SIAMOULIS K.

Un cas de paralysie progressive supranucléaire.
Acta neurol. psychiatr. hellen., 1967, 6, 1, pp. 64-67

5 - ANASTASOPOULOS G., ROUTSONIS C. et CONSTAS C.G.

Dystonie oculo-facio-cervicale (progressive supranuclear palsy).
Revue Neurol. 1967, 116, 1, pp. 85-88

6 - ANGELERGUES R., AJURIAGUERRA J. de et HECAEN H.

Paralysie de la verticalité du regard d'origine vasculaire.
Etude anatomo-clinique.
Rev. Neurol. 1957, 96, 4, pp. 301-319

7 - ANZIL A.P.

Progressive supranuclear palsy. Case report with pathological findings.
Acta neuropath., Berl. 1969, 14, pp. 72-76

8 - BARBEAU A.

Dégénérescence plurisystématisée du névraxe.
Syndrome de Steele-Richardson-Olszewski.
Un. Med. Can. 1965, 94, 5, pp. 715-718

9 - BARBEAU A.

La maladie de Parkinson et le métabolisme des amines cérébrales.
Rev. prat. 1970, 20, 32, pp. 5165-5173

10 - BENDER M.B., and SHANZER S.

Oculomotor pathways defined by elective stimulation and lesions
in the brainstem of monkeys. I.
In Bender M.B., Ed. : the oculomotor system
Harper and Row, New-York, 1964, pp. 81-140

11 - BERGER B., ESCOUROLLE R., MOYNE M.A.

Axones catécholaminergiques du cortex cérébral humain.
Observation en histofluorescence de biopsies cérébrales dont deux cas
de maladie d'ALZHEIMER.
Rev. Neurol. 1976 - 139, 3, pp. 183-194

12 - BERHMAN S., CARROLL J.D., JONATA I. et MATTHEWS W.B.

Progressive supranuclear palsy.
Clinico-pathological study of four cases.
Brain 1969, 92, 3, pp. 663-678

13 - BLACKWOOD-DIX-BUDGE

The cerebral pathways of optokinetic nystagmus a neuroanatomical study.
Brain, 1975, 98, pp. 297-308

14 - BLUMENTHAL H. et MILLER C.

Motor nuclear involvement in progressive supranuclear palsy.
Arch. Neurol. Chic. 1969, 20, 4, pp. 362-367

15 - BOGAERT L.V. et BERTRAND I.

Une variété d'atrophie olivo-pontine à évolution subaiguë avec troubles démentiels.
Rev. Neurol. 1929, 27, 2, pp. 165-178

16 - BRUCHER J.M.

L'aire oculogyre frontale du singe.
Arscia S.A. ed. Bruxelles (1964)

17 - BRUSA A., BUGIANI O. et PRIORI A.

Les dégénérescences plusisystématisées du névraxe : nouvelle contribution anatomo-clinique
Sem. Hôp. Paris 1967, 43, 23, pp. 1574-1580

18 - CAMBIER J., ESCOUROLLE R., MASSON M. et LECHEVALIER B.

La paralysie supranucléaire progressive. A propos d'une observation anatomoclinique.
Rev. Neurol. 1969, 121, 2, pp. 139-154

19 - CAMBIER J., MASSON M. et LECHEVALIER B.

Etude anatomoclinique des mouvements conjugués des yeux (à l'exception des paralysies d'origine corticale).
Rev. oto-neuro-ophtal. 1972, 44, I, pp. 25-42

20 - CARPENTER M.B., MAC MASTER R.E., HANNA G.R.

Disturbance of conjugate eyes mouvements in monkey.
Physiological effects and anatomical degeneration resulting from lesions of the abducens nucleus and nerve.
Arch. Neurol. (1963), 8, 3, pp. 231-247

21 - CHASE, MORETTI, PRENSKY

Clinical and E.E.G. manifestations of vascular lesions of the pons.
Neurology; vol. 18, 1968, p. 357

22 - CHASE T.N.

Catecholamine metabolism and neurologic disease.
Frontiers in catecholamine research.
E. UDSIN and S.H. SNYDER
Eds. Pergamon Press, New York, 1973, 61, pp. 1127-1132

23 - CHATEAU R., GROSLAMBERT R. et PERRET J.

Dystonie oculo-faciale. A propos d'une observation.
Lyon med. 1967, 318, 49, pp. 1425-1434

24 - CHAVANY J.A., BOGAERT L. et GODLEWSKI S.

Sur un syndrome de rigidité à prédominance axiale avec perturbation des automatismes oculo-palpébraux d'origine encéphalitique.
Press. Med. 1951, 59, 45, pp. 958-962

25 - CHOU S.M., HARTMANN H.A.

Electron microscopy of focal neuroaxonal lesions produced by β β'. Immunodipropionitrile (I.D.P.N.) in rats.
Acta neuropath. 1965, 4, 6, pp. 590-603

26 - CHRISTOFF N.

Clinical pathologic study of vertical eye mouvement.
Arch. Neurol. 1974, vol. 31, pp. 1-8

27 - COGAN D.G.

Brain lesions and eye mouvement in man (in Bender M.B.)
The oculomotor system, Harper and Row, New-York, 1964, pp. 417-423

28 - COHEN B. and HENN V.

The origin of quick phases of nystagmus in the horizontal plane.
Bibl. Ophtalm. 1972, 82, pp. 36-55

29 - COLMANT H.J.

Progressive supranuclear palsy.
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 1971, 214, pp. 324-330

30 - CONSTANTINIDIS J., TISSOT R. et AJURIAGUERRA J. de

Dystonie oculo-facio-cervicale ou paralysie progressive supra-nucléaire de Steele-Richardson-Olszewski.
Pseudo-paralysie du regard, troubles visuo-spatiaux, pseudo-démence, altérations neuronales.
Rev. Neurol. 1970, 122, 4, pp. 249-262

31 - CONTAMIN-NICK-MIGNOT

Atrophie pallido nigro luysienne
Syndrome akinétique avec palilalie, rigidité oppositionnelle et catatonie.
Rev. Neurol. 1971, 124, 2, 107-120

32 - CORIN M.S., ELIZAN T.S., et BENDER M.B.

Oculo-motor function in patients with Parkinson's disease.
J. Neurol. Sci. 1972, 15, pp. 251-265

33 - CORNIL L. et KISSEL P.

Syndrome extra-pyramidal avec paralysie verticale du regard et conservation des mouvements automatico-réflexes. Remarque sur les synergies oculo-palpébrales du syndrome de Parinaud.
Rev. Neurol. 1929, 36, pp. 1189-1191

34 - COUET P.

Dix observations de paralysie supranucléaire progressive de Steele-Richardson-Olszewski
Thèse de Médecine, Paris, 1975

35 - CRAPPER SJ., KRISHNAN and S. QUITTKAT

Aluminium, neurofibrillary degeneration and Alzheimer's disease.
Brain (1976), 99, 67-80

36 - CRAUS A.

La paralysie supra-nucléaire progressive (syndrome de Steele-Richardson-Olszewski)
Revue générale à propos de 72 observations de la littérature dont 27 anatomocliniques.
Thèse de médecine, LILLE, 1974

37 - CROSBY E.C., YOSS R.E., HENDERSON J.M.

The mammalian midbrain and isthmus regions. II : the fiber connections. D. The pattern of eye movements from the frontal eye field and the discharge of specific portions of this field to and through midbrain levels.
J. Comp. Neurol. 1952, 97, 357-383

38 - CROUZON M.O., ALAJOUANINE TH., et DE SEZE S.

Sur un syndrome d'hypertonie généralisée avec troubles pseudo-bulbaires.
Rev. Neurol. 1927, 34, 6, pp. 672-678

39 - DAVID N.J., MACKEY E.A., et SMITH J.L.

Further observations in progressive supranuclear palsy.
Neurology Minneap. 1968, 18, 4, pp. 349-356

40 - DE BONI U., OTVOS A., SCOTT J.W., CRAPPER D.R.

Neurofibrillary degeneration induced by systemic aluminium.
Acta Neuropath (Berl) 1976 35, pp. 285-294

41 - DEHAENE I. et BOGAERTS M.

L-Dopa in progressive supranuclear palsy
Lancet 1970, 2, pp. 470

42 - DENNY-BROWN

Physiological aspects of visual perception
Arch. neurol. 1976, 33, 219-227

43 - DIX M.R., HARRISON M.J.C., et LEWIS P.D.

Progressive supranuclear palsy (the Steele-Richardson-Olszewski syndrome) A report of 9 cases with particular reference to the mechanism of the oculomotor disorder.
J. Neurol. Sci., 1971, 13, pp. 237-256

44 - DUKE ELDER W.St

The neurology of vision. Motor and optical anomalies.
Text book of ophtalmology (1949), tome IV

45 - DUMAS R.

L'hallucinose pédonculaire.
Thèse médecine LYON 1968, 146 p.

46 - ESCOUROLLE R., et POIRIER J.

Manuel élémentaire de neuropathologie
Paris, Masson et Cie, 1971

47 - ESCOUROLLE R., RECONDO J. de et GRAY F.

Aspects neuropathologiques des syndromes parkinsoniens
Rev. prat. 1970, 20, 32, pp. 5175-5194

48 - EY H., BERNARD P. et BRISSET CH.

Manuel de psychiatrie.
Paris, Masson et cie 1967

49 - FERRI E., PARMA M., PASSERI S., et ZAMPOLLO A.

La sindrome die Steele-Richardsone-Olszewski (o"progressive supranuclear palsy").
Minerva med. 1968, 59, pp. 5831-5838

50 - FORD F.R. et WALSH F.B.

Clinical observations upon the importance of the vestibular reflexes in ocular movements.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1936, 58, pp. 80-88

51 - FRANCAIS H., et VERNOTTE S.

Syndrome de Parinaud associé à un syndrome de rigidité extra-pyramidale.
Rev. Oto-neuro-ophtalm. 1932, 10, pp. 739-741

52 - GACEK R.

Anatomical demonstration of the vestibular ocular projections in the cat.
Acta OTOLARYNCOLOGICA supplément 293, 1971

53 - GAUTIER J.C.

Nosologie des encéphalites.
Rev. Prat. 1966, 16, 4, pp. 413-423

54 - GILBERT J.J. et FELDMAN R.C.

L-Dopa for progressive supranuclear palsy
Lancet 1969, 2, pp. 494

55 - GIRARD P.F., CAMBIER J. et al

Réunion d'oto-neuro-ophtalmologie de Lyon. Discussion des rapports.
Rev. Oto-neuro-ophtalm. 1972, 44, I, pp. 55-62

56 - GOLDENSOHN

E.E.G. of progressive supranuclear palsy
Arch. Neurol. 1973, vol. 29

57 - GREINER G.F., CONRAUX C. et COLLARD M.

Vestibulométrie clinique
Paris, Doin-Deren et Cie 1969

58 - GROSS M.

L-Dopa for progressive supranuclear palsy
Lancet London 1969, 2, , pp. 1359-1360

59 - GUARD O.

Conceptions actuelles sur la maladie d'Alzheimer
Lyon Médical 1975, 234, 16, pp. 331-338

60 - GUARD O.

La maladie d'Alzheimer. Etude anatomoclinique, génétique et biologique à propos de 16 cas.
Thèse Lyon 1974, n° 385, 208, 203 p. 420 ref.

61 - HENNVIN et LECONTE T.

La fonction du sommeil paradoxal : faits et hypothèses.
An. Psychol. 1971, 71, pp. 489-519

62 - HORNET TH., NEREANTIV F.

Alzheimer nervecell modifications in experimental anoxie and aging proceed.
IVe congrès Int. neuropath. 1965, Zurich
excepta Med. n° 100, p. 481

63 - HIRANO A., et ZIMMERMANN H.M.

Alzheimer's neurofibrillary changes
Arch. Neurol. Chic. 1962, 7, pp. 227-242

64 - ISHINO H., IKEDA H., OTSUKI S.

Contribution to clinical pathology of progressive supra-nuclear palsy. (sub-cortical argyrophilic dystrophy)
J. of neurol. Sciences 1975, 24, pp. 471-481

65 - JANDOLO B. et PAOLELLA P.

Contributo alla conescenza delle paralisi sopranucleari bulbo-ponto-mesencephaliche ad andamento cronico.
Riv. Neurol. 1968, 38, 5, pp. 449-453

66 - JANICHEWSKY A.

Un cas de maladie de Parkinson avec syndrome pseudo-bulbaire et pseudo-ophtalmoplégie. Quelques considérations sur la pathogénie de cette maladie.
Rev. Neurol. 1909, 17, pp. 823-831

67 - JELLINGER K.

Progressive supranuclear palsy (sub-cortical argyrophilic dystrophie)
Acta Neuropathol. (Berl.) 1971, 19, pp. 347-352

68 - JENKIS R.

L-Dopa for progressive supranuclear palsy
Lancet London, 1969, 2, pp. 742

69 - JEQUIER M. et CROUSAZ G. de

Dystonie oculo-facio-cervicale.
Conf. Neurol. Basel. 1965, 25, pp. 347-351

70 - JEQUIER M., CROUSAZ G.

Dystonie oculo-facio-cervicale (progressive supranuclear palsy)
Rev. Neurol/ 1965, 112, 5, pp. 406-409

71 - M. JOUVET et J.F. PUJOL

Rôle des monoamines dans la régulation de la vigilance.
Etude neurophysiologique et biochimique.
Les médiateurs chimiques p. 115-138 XXIXe réunion neurologique internationale Paris 30 mai - 3 juin 1972 Ed. Masson et Cie Paris

72 - KISSEL P., CORDIER J. et PICARD L.

Dystonie oculo-facio-cervicale (syndrome de Steele-Richardson et Olszewski)
Rev. Oto-neuro-ophtalmo. 1967, 39, 3, pp. 113-118

73 - KISSEL P., SCHMITT J. BARRUCAND D. et PICARD L.

Un syndrome neurologique méconnu : la dystonie oculo-facio-cervicale (syndrome de Steele-Richardson-Olszewski).
Ann. med. Nancy 1967, 6, pp. 556-573

74 - KLAWANS H.L.

L-Dopa for progressive supranuclear palsy
Lancet London 1969, 2, pp. 1359

75 - KLAWANS H.L., et RINGEL S.P.

Observations on the efficacy of L-Dopa in progressive supra-nuclear-palsy.
Europ. Neurol. 1971, 5, pp. 107-116

76 - KLAWANS H.L.

The pharmacology of Extrapyramidal Movement disorders
Monographs in Neurol. Sciences vol. 2
Chicago, Maynard M. Cohen 1973

77 - LEREBOULLET J., DEROUESNE CH., et KLEIN J.P.

Paralysie supranucléaire progressive.
Rev. Prat. 1970, 20, 12, pp. 1825-1826

78 - LEYGONIE F., THOMAS J. DEGOS J.D. BOUCHAREINE A., et BARBIZET J.

Troubles du sommeil dans la maladie de Steele-Richardson. Etude polygraphique de trois cas.
Rev. Neurol/ Paris 1976 132, 2, pp. 125-136

79 - LHERMITTE F. et GAUTIER J.C.

Corrélations anatomo-cliniques dans l'aphasie.
Rev. Prat. 1965, 15, 17, pp. 2309-2323

80 - MAEDA T. et PIN C.

Organisation et projection des systèmes catécholaminergiques du pont chez le chaton.
C.R. Soc. Biol. 1971, 165, pp. 2137-2141

81 - MAMO H.

Physiopathologie de la maladie de Parkinson.
Rev. Prat. 1970, 20, 32, pp. 5143-5163

82 - MAMO H.

Etude sur les connaissances physiopathologiques actuelles concernant les différents tremblements.
Rev. Prat. 1965, 15, 32, pp. 4217-4229

83 - MASTAGLIA F.L., GRAINGER K.M.R.

Internuclear ophtalmoplegia in progressive supranuclear palsy
J. of Neurol. Sciences 1975, 25, pp. 303-308

84 - MENDELL J.R. CHASE T.N., et ENGEL W.K.

Modification by L-Dopa of a case of progressive supra-nuclear palsy
Lancet London 1970, I, pp. 593-594

85 - MESSERT B. et VAN NUIS O.

A syndrome of paralysis of downwards gaze, dysarthria, pseudo-bulbar palsy, axial rigidity of neck and trunk and dementia.
J. nerv. ment. Dis. 1966, 143, 1, pp. 47-54

86 - MESSIMY, DALAGE, DAVID, HARISPE

Mutisme akinétique avec rigidité décérébrée par thrombose vertébro-basilaire.
Rev. Neurol. 1966, 115, n° 6, pp. 1015-1028

87 - MIACHON S., SCHOTT B., DUMAS R. et PEYRIN L.

Corrélations entre la teneur en acide homovanillique du L.C.R. et la maladie de Parkinson, avant et après traitement par la L-Dopa.
Lyon Médical 1973, 230, 18, 585-590

88 - MICHEL D., TOMMASI M., LAURENT B., TRILLET M. et SCHOTT B.

Dégénérescence striato-nigrique
A propos de deux observations anatomocliniques
Rev. Neurol. Paris 1976, t. 132, n° 1, p. 3 à 23

89 - MIRAILLET P.,

Psychopathologie des syndromes extra-pyramidaux.
Thèse Lyon 1961, 92 p.

90 - MORAX P.V., ARON ROSA D., de BARTHOLO I., CONTAMIN F. et MIGNOT M.

Les paralysies supranucléaires progressives : la dystonie oculo-facio-cervicale de Steele-Richardson et Olszewski.
Arch. Oculist. Fr. 1974, 207, 4, pp. 267-278

91 - MOURET J.R., RENAUD B., QUENIN P., MICHEL D. SCHOTT B.

Monoacides et régulation de la vigilance.
Apport et interprétation biochimique des données polygraphiques.
Les médiateurs chimiques p; 139-155, XXXIXe réunion neurologique internationale Paris 30 mai - 3 juin 1972 Ed. Masson et Cie Paris

92 - MOURET J.

Differences in sleep in patients with Parkinson's diseases
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1975, 38, pp. 653-657

93 - MOURET J., DEBILLY G., RENAUD B.? BLOIS R.

Narcolepsy and hypersomnia,diseases or symptoms.
Polygraphic and Pharmacological studies.
Press. 1976, 3, Advances in sleep research pp. 571-584

94 - MROZEK K et al.

Case of progressive supranuclear palsy with involvement of spinal anterior horns.
Neurol. neurochir. Pol. 1972, 6, pp. 631-635

95 - MROZEK K et al

Attempt at Larodopa and Viregyt treatment in a case of progressive supranuclear palsy
Wiad. Lek. 1972, 25, pp. 1019-1023

96 - MUSKENS L.J.J.

La base anatomique des positions forcées des yeux soi-disant paralysies du regard.
Rev. Neurol/ 1933, 40, 2, pp. 288-296

97 - MUSKENS L.J.J.

Les faisceaux et les centres intéressés dans les mouvements associés verticaux d'après les expériences chez les oiseaux
Rev. Neurol/ 1931, 38, 4, pp. 889-890

98 - NEUMANN M.A.

Further studies on pathologic changes in the reticular formation in Proceedings of International Congress of Neuropathology
(4 - 8 Sept. München, 1961)
Suttgart, Thieme Verlag, 1962, 3, pp. 377-380

99 - NEUMANN M.A.

A neuropathological investigation of a case of bilateral ophtalmoplegia.
Excepts. med. Int. Congr. ser. 1969, 193, pp. 258

100 - NEWMAN N., GAY A.J., STROUD M.H. et BROOK J.

Defective rapid eye movements in progressive supranuclear palsy.
Brain 1970, 93, pp. 775-784

101 - NOBIN A., BJORKLUND A.

Topography of the monoamine neuron systems in the human brain as revealed in fetuses.
Acta Physiol/ scand. 1973, suppl. 388, 1-40

102 - OLSON L., BOREUS L O., SEIGER A.

Histochemical demonstration and mapping of 6 hydroxytryptamine and catecholamine containing neuron systems in the human fatal brain.
Z. Anat. Entwickl. Gesch., 1973, &, 139, 259-282

103 - OLSON L., NYSTROM B. SEIGER A.

Monoamine fluorescence histochemistry of human postmortem brain.
Brain Res. 1973, b, 63, 231-247

104 - OLSZEWSKI J.

Heterogeneous system degeneration
J. Neurosorg. 1966, 24, pp. 250-254

105 - PARINAUD H.

Paralysie des mouvements associés des yeux
Arch. Neurol/ Paris 1883, 5, pp. 145-172

106 - PASIK P., et BENDER M.B.

The prétectal syndrome in monkeys, part I (disturbances of gaze and body posture)
Brain 1969, 92, pp. 521

107 - PERENIN M. et JEANNEROD M.

Rôle du faisceau longitudinal postérieur et des voies supra-nucléaires sur la motricité oculaire pendant l'éveil et le sommeil paradoxal.
Revue O.N.O. 1972 44, n° 1

1 08 - PERENIN M. et PRABLANC C.

Anomalies des saccades oculaires dans un cas de dégénérescence spinocérébelleuse
Revue E.E.G. Paris 1974, 4, n° 3, pp. 489-494

109 - PERENIN M.J.

Contrôle de la mobilité oculaire : étude expérimentale et clinique pendant l'éveil et le sommeil paradoxal.
Thèse de médecine, Lyon 1973

110 - PFAFFENBACH D.D., LAYTON D.D. et KEARNS T.P.

Ocular manifestations in progressive supranuclear palsy
Am. J. ophtalmol. 1972, 74, pp. 1179-1184

111 - POLLINGHER B.

Sindromul Steele-Richardson-Olszewski
Neurologie Psihiat. Neurochir. 1968, 13, pp. 413-418

112 - POWELL D.

Progressive supra-nuclear palsy
J. Irisch. med. Ass. 1970, 63, pp. 188-190

113 - POWELL D., LONDON G., LAMPERT P.

Neurofibrillary tangles in progressive supranuclear palsy
(electron microscopic observations)
Journal Neuropath. exp. Neurol/ 1974, 33, pp. 98-106

114 - RECONDO J. de

Etude générale des paralysies de la motilitée conjuguée oculaire.
Eléments de définition. Les paralysies inter-nucléaires
Rev. Oto-neuro-ophtalm/ 1972, 44, I, pp. 9-24

115 - RENAUD B.

Contribution à l'étude pharmacologique du métabolisme cérébral de la
Dopamine et de la sérotonine chez l'homme.
Thèse de pharmacie n° 108.1974 Lyon

116 - RENAUD B., QUINCY C., MOURET J. JOUVET M.

La durée du sommeil paradoxal chez l'homme, relations éventuelles
avec le métabolisme de la dopamine
NPM, 31 mai 74, 4, n° 22, P. 1656

117 - RENAUD B., WARTER J.M., COQUILLAT G., MACK G.

Exploration du métabolisme des monoamines cérébrales chez l'homme.
J. Med. Strasbourg 1976, 7, 2, pp. 115-124

118 - RENZI E. de et VIGNOLO L.A.

L-Dopa for progressive supranuclear palsy
Lancet London 1969, 2, pp. 1360

119 - RICHARDSON J.C.

Progressive supra-nuclear palsy-ocular, facial and bulbar
J. Neurosurg. 1966, 24, pp. 281-283

120 - RICHARDSON J.C. STEELE J.C. et OLSZEWSKI J.

Supra nuclear ophtalmoplegia pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and
dementia. A clinical report of eight cases of heterogeneous system
degeneration.
Trans/ Amer. Neurol/ Ass. 1963, 88, pp. 25-29

121 - RIZZUTO N. et VIO N.

Sur un syndrome de dystonie oculo-facio-cervicale se traduisant par une dégénérescence plurisystématisée du système nerveux central avec état pigmentaire pallido-réticulé
Acta Neurol/ Belg. 1969, 69, pp. 1026-1037

122 - ROBBINS E., GONATAS N.K.

Histochemical and ultrastructural studies on Helacell cultures exposed to spindle inhibitions with special reference to interphase cell.
J. Histochem. Cytochem. 1964, 12, 704

123 - ROUSSEL B. and RENAUD B.

Chronic manganese intoxication and sleep waking cycle in the rat.
Neurosci. lett (soumis pour publication)

124 - ROUZAUD M., DEGIOVANNI E., JOBARD P., GRAY F. et DURAND J.P.

L'ophtalmoplégie supra-nucléaire progressive
(syndrome de Steele-Richardson-Olszewski)
Rev. Neurol. Paris, 1974, t. 130, n° 3-4 pp. 143→164

125 - ROY S., DATTA C.K., HIRANO A., ZIMERMANN H.M.

Electron microscopic study of neurofibrillary tangles in Steele-Richardson-Olszewski syndrome
Acta Neuropath 1974, 29, pp. 175-179

126 - SACKS O.W.

L-Dopa for progressive supranuclear palsy
Lancet London 1969, 2, pp. 591-592

1 27 -SAMARAS G.

Progressive supra-nuclear palsy (dystonie oculo-facio-cervicale)
Thèse med. Salonica University 1970
Thessalonika, Triantaphyllou F et Cie 1970

128 - SCHLAG J. and SCHLAG REY M.

Induction of oculomotor responses by electrical stimulation of the prefrontal cortex in the cat.
Brain Res. 1970, 22, pp. 1-14

129 - SCHOCHET J.R., LAMPERT P.W., LINDENBERG R.

Fine structure of the Pick and Hirano Bodies in a case of Pick's disease
Acta neuropathologica 1968, 11, 330-337

130 - SCHOTT B., TRILLET M., DUMAS R., MOURET J. JOUVET M.

Sommeil, onirisme et hallucinose chez les parkinsoniens
Monoamines - noyaux gris centraux et maladies de Parkinson
Georges et Masson edit. 1971, 361-366

131 - SCHOTT B., DUMAS R. et HIBERT

Etude psychopathologique de la maladie de Parkinson
Titres et travaux scientifiques du Dr. R. DUMAS
Dijon 1974, p. 31-33

132 - SCHOTT B., MICHEL D., MOURET J., RENAUD B., QUENIN P., TOMMASI M.

Monoamines et régulation de la vigilance.
Syndromes lésionnels du système nerveux central
Les médiateurs chimiques p. 156-171
XXIXe réunion neurologique internationale Paris 30 mai-3 juin 1972
Ed. Masson et cie Paris

133 - SCOTT D.

Progressive supranuclear palsy in a Navajo
Rocky mt.med. J. 1970, 67, pp. 35-37

134 - SEIL F.J. LAMPERT P.W.

Neurofibrillary tangles induced by vincristine and vinblastine sulfate in central and peripheral neurons in vitro
Exp. neurol/ 1968, 210-219

135 - SPILLER W.G.

The importance in clinical diagnosis of paralysis of associated movements of the eyeballs (Blick-Laehmung), especially of upward and downard associated movements.
J. nerv. ment. Dis. 1905, 32, pp. 417-448 et 497-530

136 - STEELE J.C. RICHARDSON J.C. et OLSZEWSKI J.

Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain-stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia
Arch. Neurol/ Chicago 1964, 10, 4, pp. 333-359

137 - STEELE J.C.

Progressive supranuclear palsy : report of a thai patient
J. Med. Ass. Thai 1970, 53, pp. 364-368

138 - STEELE J.C.

Progressive supranuclear palsy
Brain 1972, 95, pp. 693-704

139- STØIER M.

Paresis supranuclearis progressiva. Et nyt sygdomsbillede ?
Nord Med. 1965, 73, pp. 362-364

140 - SZENTAGOTHAI J.

Recherches expérimentales sur les voies oculogyres
Sem. Hôp. Paris 1950, 26, pp. 2989-2995

141 - SZULC-KUBERSKA J.

Dystonia oczno twarzowoszyjna (zespol Steele'a-Richardsona Olszewskiego)
Neurol. Neurochir. Pol. 1967, 1, 3, pp. 401-404

142 - TAKAHASHI K., AGARI M. et NAKAMURA H.

Intra-axonal "corpora amylacea" in ventral and lateral horns of the spinal cord.
Acta Neuropath. (1975) 31, pp. 151-158

143 - TELLES-NAGEL I. et WISNIEWSKI H.M.

Ultrastructure of neurofibrillary tangles in Steele-Richardson Olszewski syndrome
Arch. Neurol. 1973, 29, 5, pp. 324-327

144 - TERRUYUKI KURIHARA M.D., LANDAU W., TORACK R.

Progressive supranuclear palsy with actions myoclonus, seizures
Neurology minneap. 1974, 24, pp. 219-223

145 - THIERRY A.M., BLANC G., SOBEL A., STINUS L., GLOWINSKI J.

Dopaminergic terminals in the rat cortex.
Science, 1973, b, 182, 499-501

146 - VERHAART W.J.C.

An unclassified degenerative disease of the central nervoux system
Arch. Neurol/ Psychiatr. 1940, 44, 6, pp. 1262-1270

147 - VERHAART W.J.C.

Degeneration of the brain-stem reticular formation, other parts of the brain-stem cerebellum : an example of heterogeneous systemic degeneration of the central nervous system.
J. Neuropath. exp. Neurol/ 1958, 17, 2, pp. 382-391

148 - WAGSHULL A. et DAROFF R.B.

L-Dopa for progressive supranuclear palsy
Lancet London 1969, 2, pp. 105-106

149 - WATTRE P.

Les "slow virus" à déterminisme neurologique
Path. bio. 1972, 20, pp. 793-820

150 - WERDINIUS B.

Effects of probenecid on the level of homovanillic acid in the corpus striatum.
Journal. Pharm. Pharmacol. 1966, 18, pp. 546-547

151 - WEINMANN R.L.

Heterogeneous system degeneration of the central nervous system associated with peripheral neuropathy
Neurology Minneap. 1967, 17, pp. 597-603

152 - WISNIEWSKI H., TERRY R.D.

Experimental colchicine encephalopathy
1 : Induction of neurofibrillary degeneration
Lab. Invest. 1967, 17-577

153 - WISNIEWSKI H.M., NARANG H.K., and TERRY R.D.

Neurofibrillary tangles of paired helical filaments
Journal of the Neurological Sciences 1976 27, pp. 173-181

154 - ZEE L.M. OPTICAN, COOK J.D.

Slow saccades in spinocerebellar degeneration
Archives of neurology (Avril 1976) 33, 4, pp. 243-252

155 - ZEE L.M., YEE R., COGAN G., ROBINSON A. ENGEL W.

Ocular motor abnormalities in hereditary cerebellar ataxie
Brain 1976, 99, 207-234

---oOo---

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I 7

Les observations.

CHAPITRE II 63

Etude clinique, évolution, traitement.

CHAPITRE III 77

Neuropathologie.

CHAPITRE IV 103

Troubles oculaires.

CHAPITRE V 137

Troubles psychiques.

CHAPITRE VI 147

Troubles de vigilance et les modifications de l'E.E.G.

CHAPITRE VII 153

Troubles du sommeil.

CHAPITRE VIII 163

Test au PROBENECIDE.

CONCLUSION 181

BIBLIOGRAPHIE 187

---oOo---

Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69008 LYON - Tél. (78) 74-40-37